

ZUR THERAPIE DES BRONCHIALCARCINOMS MIT DEM
STICKSTOFFLOST-PHOSPHAMIDESTER
CYKLOPHOSPHAMID

Yahya LA VI

Mainz 1966

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität MAINZ

Direktor: Prof. Dr. med. P. SCHÖLMERICH

ZUR THERAPIE DES BRONCHIALCARCINOMS MIT DEM
STICKSTOFFLOST-PHOSPHAMIDESTER
CYKLOPHOSPHAMID

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Yahya LAVI
aus Teheran IRAN

MAINZ 1966

Dekan: Professor Dr. Borneff
Referent: Professor Dr. med. B. Knick
Korreferent: Professor Dr. med. P. Schölmerich
Tag der mündl. Prüfung: 21. 7. 1966

Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst, Mainz/Rh.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. THEORETISCHER TEIL.....	1
1. Theoretische Einführung in die biochemischen und pharmakologischen Grundlagen der Cyklophosphamid- therapie	1
2. Bisherige klinische Erfahrungen mit Cyklophosphamid..	8
3. Klinisch bekannte Nebenwirkungen des Cyklophosphamids	10
II. EIGENE ERHEBUNGEN ÜBER KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT CYKLOPHOSPHAMID BEI BRONCHIALCARCINOM.....	11
1. Retrospektiv untersuchtes Krankengut.	11
2. Methodisches Vorgehen und statistische Auswertungs- verfahren	12
3. Ergebnisse der Auswertungen	14
4. Diskussion der Ergebnisse	23
III. ZUSAMMENFASSUNG	24
IV. LITERATURVERZEICHNIS	25
V. TABELLARISCHER ANHANG.....	30



I. THEORETISCHER TEIL

1. CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE DER CYKLOPHOSPHAMIDE (ENDOXAN (R))

In der Therapie der malignen Tumoren ergeben sich zahlreiche Probleme, die bis heute einer definitiven Lösung noch nicht näher gekommen sind. Zahlreiche onkologische Forschungszentren in aller Welt befassen sich mit der Karzinogenese, Tumorstoffwechselfragen und Therapie der Tumoren.

Zur Zeit kommen neben der Operation, der Bestrahlung und der Hormontherapie Zytostatica zur Anwendung. Ein eindeutiger Heilerfolg bei malignen Grunderkrankungen kann nur in begrenztem Umfang eintreten. Es kommt abhängig von der cytostatischen Beeinflußbarkeit spezifischer Tumorgewebe - zu vorübergehenden Remissionen bzw. Verzögerung des Generalisationsstadiums.

Bei den ersten zytostatischen Behandlungsversuchen ergaben sich giftige Nebenwirkungen, weil die funktionellen Gruppen der Substanzen einerseits zu hohe chemische Reaktivität gezeigt hatten, andererseits die proliferativen Gewebe dagegen sehr empfindlich waren (22).

Unter den Nebenwirkungen stehen die toxischen Schädigungen des Knochenmarks bei den Anwendungen der Zytostatica ganz im Vordergrund (22).

Heilmeyer (1952) hat Zytostatica als "Proliferationsgifte" bezeichnet.

Auf Vorschlag H. Druckrey (14) und S. Raabe (14) (1952) wurden bestimmte Verbindungen in einer unwirksamen "Transportform" appliziert, die dann erst im Organismus, und zwar selektiv am bestimmten Wirkungsort, die eigentliche "Wirkform" freisetzen. Der erste Versuch nach diesem Prinzip ist nach der Entwicklung der Stilböstroldiphosphates zur Therapie des Prostatacarcinom angewendet worden.

Die Transportform war Diäthylidiphosphat (Abbildung 1).

Die Phosphorylierung des Stilböstrol als Transportform wurde deswegen gewählt, weil im Primärtumor des Prostatacarcinoms und in den Metastasen eine saure Phosphatase vorhanden ist. Diese Transportform wird im Prostatagewebe durch Phosphatase dephosphoryliert, und die Wirkform freigesetzt. Stilböstroldiphosphat wurde unter dem Namen Honvan (R) zur Therapie des Prostatacarcinom klinisch eingeführt und hat sich seit langem bewährt.

Im Falle des Stilböstroldiphosphats erfolgt die Freisetzung der Wirkform aus

der Transportform auf fermentativem Wege. Hierdurch ist eine selektive organspezifische Therapie bei Prostata-Carzinom möglich.

Bei anderen Tumoren sind diese Voraussetzungen viel ungünstiger, weil keine großen Unterschiede zwischen dem Tumorgewebe und anderen normalen Zellen vorhanden sind. Daher werden bei einer allgemeinen Tumorthherapie die normalen Zellen ebenso wie Tumorzellen geschädigt, besonders proliferative Gewebe (Knochenmark). Außerdem erfolgt eine toxische Beeinträchtigung innersekretorischer Drüsen.

Im Jahre 1958 haben Arnold, (2) Bourseaux (2) und Brock (2) ein Zytostatikum entwickelt, das nach dem Transportprinzip gleichfalls erst beim Kontakt mit den Tumorzellen zytostatische Effekte zeigt.

In der Gruppe der Lost-Verbindungen scheint das N-Oxyd-Lost (Mitomen, Astawerke AG) dem Prinzip Transportform/Wirkform zu folgen, ohne daß eine organspezifische Wirkung erreicht wird. (Abbildung 2 und Abbildung 3)

Wie bekannt ist, beruhen die Basizität und die toxischen Wirkungen des Stickstoff-Lostes (Zytostatika) auf dem Vorhandensein hochreaktiver Chloratome, die dem Molekül alkylierende Eigenschaften verleihen.

Durch N-Oxyd-Lost wird dessen Toxizität bei voller Erhaltung des zytostatischen Effektes wesentlich herabgesetzt.

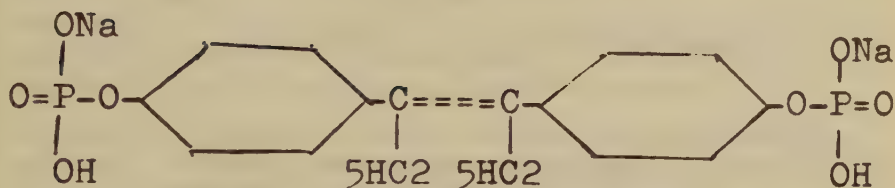
Yoshida und Ishidate (39) berichteten über die günstigen chemotherapeutischen Eigenschaften des N-Oxyd-Lostes. An verschiedenen Rattentumoren waren als Ausdruck gesteigerter cancerotoxischer Selektivität Heilungen möglich.

Es erscheint daher möglich, durch die genannte Ladungsänderung an die Aminogruppe die therapeutische Breite zu vergrößern. Das ist chemisch erreichbar durch "N-Acylierung" (Abbildung 4) und wird sekundäres Lostamin genannt.

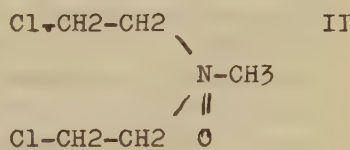
Von anderer Seite ist es Seligman (17) und Friedman (17) gelungen, durch N-Phosphorylierung von solchen Lostaminen völlig unbasische und un-toxische Produkte zu gewinnen. (Abbildung 5)

Nach Untersuchung von N. Brock an verschiedenen Tiertumoren ist jedoch festgestellt worden, daß der Typ IV keine zytostatische Aktivität mehr besitzt.

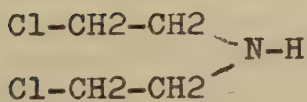
Erfolgreicher verliefen Arbeiten von Arnold (1) und Boureaux (1). Sie synthetisierten zyklische Phosphamid-Ester, in denen die Phosphamid-Bindung


$$\begin{array}{c} \text{I} \quad \text{C1-CH}_2\text{-CH}_2 \\ \quad \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{N-CH}_3 \\ \quad \quad \quad \diagup \\ \text{C1-CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$$

Stickstoff-Lost



N-Oxyd-Lost (Mitomen)



sekundäres Lostamin

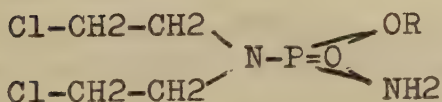
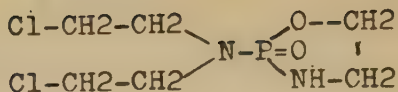
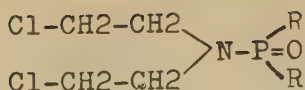


Abb. 5

IV



B-485

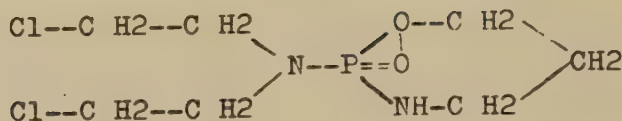


Abb. 6: Cyclophosphamid B 518 (Endoxan)
N-N Bis (-Chloräthyl) N-O-Propylen-Phosphorsäure

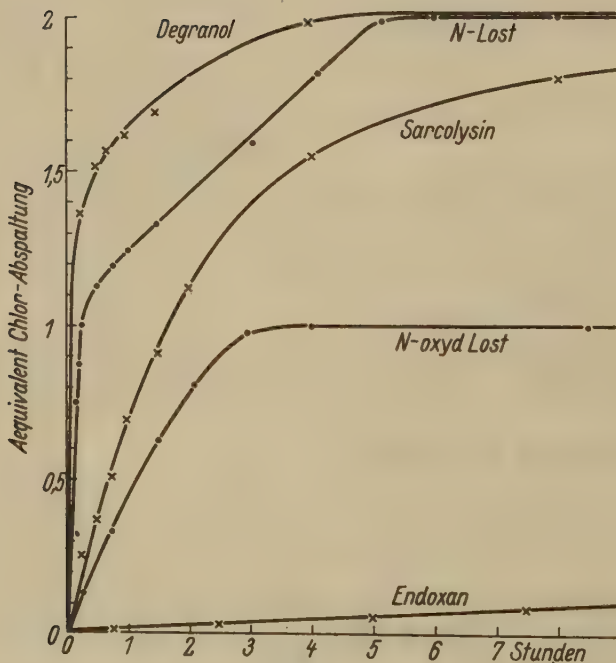


Abb. 7: Chlorabspaltungsgeschwindigkeit - bei verschiedenen Lostverbindungen. Konzentration 2,5 mmolar in wässriger Bikarbonatlösung, 37°C. Nach Druckrey, H. (13)

zweimal, die Phosphorsäureester-Bindung einmal realisiert ist. (Abb. 6)

Als interessantestes Produkt dieser Entwicklungsreihe kann die Substanz B 518 - Asta-Werke (unter dem Namen ENDOXAN im Handel) - Chemisch zyklischer Phosphamidester des Bis- -Chloräthylamins- angesehen werden.

Nach D. Schmährl (16) und H. Druckrey (16) ist Cyklophosphamid unter In-vitro-Bedingungen weitgehend inaktiv, In-vivo dagegen durch die Reaktion der alkylierenden Gruppen des Lostamids hochwirksam.

Die biologische Wirksamkeit von Stickstofflostverbindungen ist eng mit der Reaktivität der funktionellen Chloräthyl-Gruppen verknüpft, (C1-CH₂-CH₂), wie sich nach der Geschwindigkeit der Cl-Abspaltung relativ leicht beurteilen läßt. Das ergab zunächst die vergleichende Untersuchung der Chlorionen- abspaltung bei den wichtigsten Verbindungen dieses Typs. (Abb. 7)

Während das einfache Stickstofflost und auch die an Trägermoleküle gebundenen Lose wie das russische Phenylalaninlost (Sarcolysin) oder das ungarische Mannitlost (BCM) (Degranol) relativ schnell gespalten werden, erfolgt die Ionisierung beim Cyklophosphamid außerordentlich langsam. Demgemäß erwies sich die Substanz im Inkubationsversuch z.B. mit lebenden Tumorzellen als praktisch inaktiv. Damit stellt das Cyklophosphamid eine echte "Transportform" dar, aus der erst im Organismus die eigentliche "Wirkform" freigesetzt wird (nach Druckrey). (Abb. 8)

Obwohl Cyklophosphamid beim Inkubationstest nach Druckrey (16) und Schmährl (16) bei In-vitro-Bedingungen praktisch inaktiv ist, hat es nach Brock (7, 8) und H. J. Hohorst (7, 8) In-vivo ideale zytostatische Effekte gezeigt. Dazu wurde nach Applikation des Präparates mit Hilfe des Inkubationstests die Anwesenheit zytostatischer Aktivität in Organen und Körpersäften behandelter Tiere geprüft. Kurze Zeit nach Applikation von Cyklophosphamid an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen, Hunden und Menschen läßt sich das Auftreten zytostatischer Aktivität im Blut-Serum und in geringerem Umfange auch in verschiedenen blutfreien Organextrakten (Lungen, Niere, sehr viel schwächer im Muskel, Leber, Hoden, Milz) nachweisen. Das Aktivierungsprodukt wird in Urin und Galle -stark angereichert- ausgeschieden.

Das Maximum der Aktivität im Blutserum ist bereits nach 15 Min. erreicht und bleibt über 1 - 2 h praktisch konstant. Nach 4 h ist die Aktivität auf etwa 50 % des Maximalwertes abgesunken, nach 24 h nicht mehr nachweisbar. (Dosis 10 - 1000 mg/kg) (Abb. 9)

Weitere Untersuchungen von N. Brock und H. J. Hohorst (8) haben gezeigt, daß sich Konzentration und zytostatische Aktivität im Serum unterschiedlich verhalten.

Die Cyklophosphamid-Konzentration fällt im Gegensatz zur zytostatischen Aktivität schon 15 Min. nach der Injektion rasch ab, nach 60 Min. ist nur noch $\frac{1}{3}$ der Höchstkonzentration vorhanden. Der Cyklophosphamid-Spiegel im Serum bleibt dann über mindestens 4 h in gleicher Höhe bestehen. (Abb. 10)

Das Aktivierungsprodukt ist nicht stabil. Die Zerfallsgeschwindigkeit ist temperaturabhängig. Die Halbwertszeit (50 % Aktivitätsverlust) beträgt bei 37°C 15 Min., bei 5°C etwa 8 h.

Nach Untersuchungen von N. Brock und H. J. Hohorst (8) wird Cyklophosphamid in Leber und Nierenrinde aktiviert. Bei leberlosen Ratten erreicht die im Serum nachweisbare zytostatische Aktivität nach Verabreichung von Cyklophosphamide nur 10 - 25 % der bei Normaltieren gefundenen Werte.

Cyklophosphamide sind gegenüber zahlreichen Tiertumoren hochaktiv. Als Kriterium der Wirksamkeit wurde dabei nicht der Nachweis einer vorübergehenden Wachstumshemmung, sondern nur die endgültige Heilung nach 90 Tagen gewählt. Ein Tier wurde dann als geheilt bezeichnet, wenn innerhalb dieser Zeit keine Metastasen, kein Rezidiv und kein Tumor mehr nachweisbar waren. Endgültige Heilungen konnten bei Yoshida-Sarkom mit 16 g, bei Walker-Tumor mit 1 g und bei Jensen-Sarkom mit 7 g als Gesamtdosen beobachtet werden.

Zur Beurteilung therapeutischer Effekte von Zytostatica, und zur genauen Bestimmung der Dosis-Wirkung, wird die endgültige Heilung der Versuchstiere bei einer Tumorgroße von etwa 5 % des Körpergewichts benutzt. (H. Druckrey, D. Steinhoff, M. Nakayama, R. Preussmann und K. Anger (15).

Bei den einzelnen Substanzen sind die erforderlichen Dosen ebenso wie die letalen Dosen so verschieden, daß sie für einen direkten Vergleich des therapeutischen Wertes nicht benutzt werden können. Anstelle des "therapeutischen Index" (DL 5: DC 95 DL = Dosis letalis, DC = Dosis curativa), mit dem ein solcher Vergleich möglich wäre, wird die Einführung des Begriffes "Therapeutische-Einheit" (TE) vorgeschlagen. Ein TE ist definiert durch 1 % der DC 50.

Die Wirksamkeit verschiedener Chemotherapeutika wurde an 8 experimentel-

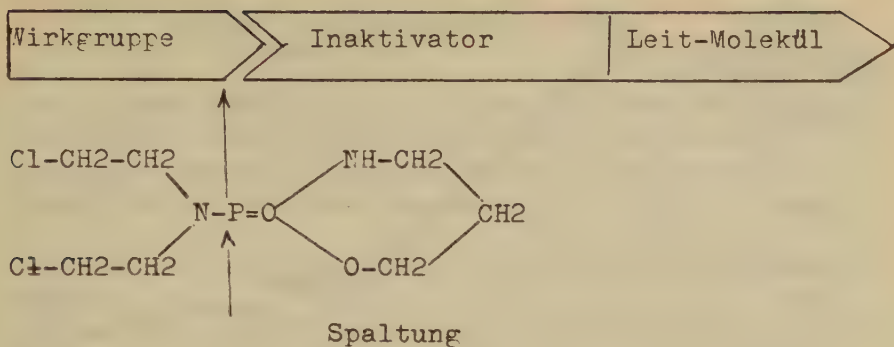


Abb. 8: Schema für das Prinzip "Transportform/Wirkform", erläutert am Beispiel des Cyclophosphamid-Lost

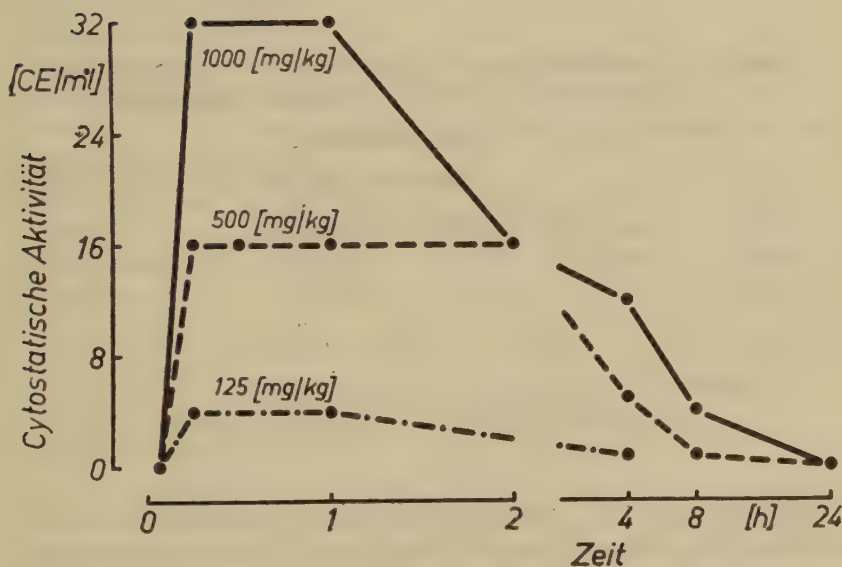


Abb. 9: Zytostatische Aktivität im Blutserum von Ratten nach i.p.-Applikation verschiedener Dosen. Nach N. Brock und H. J. Hohorst (8)

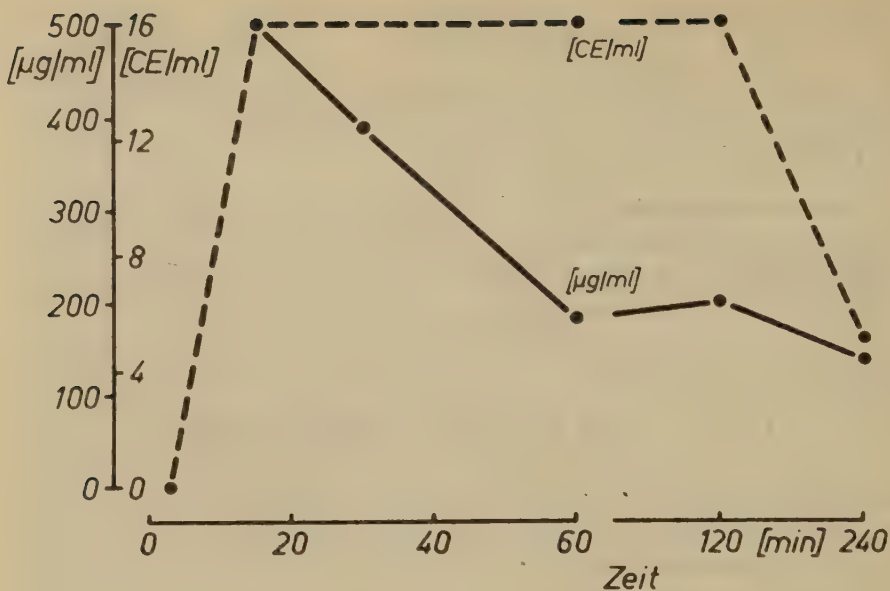


Abb. 10: Konzentration sowie zytostatische Aktivität im Blutserum von Ratten nach i.p.-Gabe von 500 mg/kg Cyclophosphamid.

— = Cyclophosphamid
 - - - - - = zytostatische Aktivität

Nach N. Brock und H. J. Hohorst (8)

len Tumoren der Ratten (Yoshida Asites Sarkom, solides Yoshida-Sarkom, Jensen-Sarkom-T-Sarkom, Walker-Karzinom, DENA Karzinom, DS Karzinom und C-Sarkom) durch Bestimmung der DC 50, ausgedrückt in TE (therap. Einheiten), miteinander verglichen (Tabelle 1).

Vergleichende Prüfung von vier Substanzen an acht verschiedenen Tumoren der Ratte.

Tumore-Stamm	mittlere kurative Dosen in "therapeutischen Einheiten" (% LD 50)			
	N-Lost	N-Oxyd-Lost	Endoxan +)	E 39
<u>I. heterozygote Tumoren</u>				
Yoshida-Aszites-Sarkom	21	4,7	3,0	16
solides Yoshida-Sarkom	21	5,0	3,0	44
Jensen-Sarkom	40	4,3	4,5	32
Walker-Karzinom	100	8,2	4,2	58
<u>II. Inzucht-Tumoren</u>				
DENA-Karzinom	»100	60	21	>100
T-Sarkom	»100	>100	50	»100
DS-Karzinom	»100	»100	~100	»100
C-Sarkom	»100	»100	>100	»100

Tabelle 1: Dosierung: Gesamtdosis auf vier Tage verteilt,

+) Endoxan einmalige Dosis. Test: endgültige Heilung.

E 39 = Bayer E 39

Cyklophosphamid führt bei niedriger Dosierung (3 - 4,5 TE) bei Inzucht-tumoren schon zur endgültigen Heilung. Bei hoher Dosierung ist die Substanz an Tumoren wirksam, die gegen andere Substanzen resistent ist. Natürlich ist der Zeitfaktor - Wirkungsdauer, Reversibilität der Wirkung - von besonderer Bedeutung.

Nach Untersuchungen von H. Druckrey (15), D. Steinhoff (15), M. Nakayama (15), R. Preussmann (15) und K. Anger (15) kumulieren

bei Cyklophosphamid die toxischen Eigenschaften stärker als die kurativen. Der leukotoxische Effekt ist relativ schnell und vollständig reversibel. (Abb. 11)

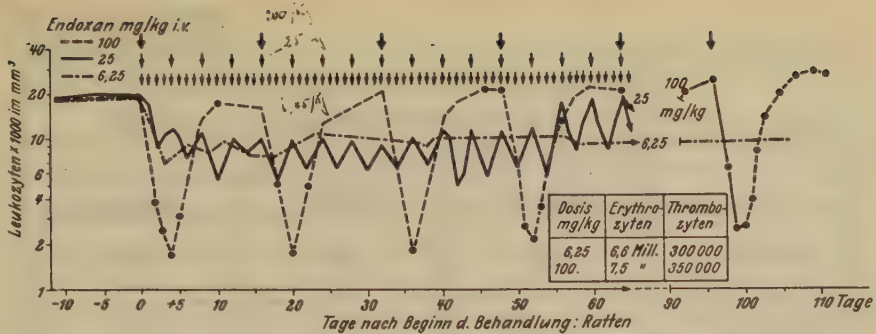
Um die volle therapeutische Breite auszunützen, muß Cyklophosphamid möglichst hoch dosiert werden. Die chemotherapeutische Wirkung von Cyklophosphamid wird von der Konzentration d. h. von der Höhe der Einzeldosis bestimmt.

Das wird an Hand mehrerer Untersuchungen gezeigt, die von oben genannten Autoren, DS-Carcinosarkoms (solides und Aszites-Form) und DENA-Carcinoms durchgeführt worden sind. Während kleine Dosen das Tumorwachstum nur hemmen, führen größere zur Rückbildung, genügend hohe zur endgültigen Heilung. Es ist auch beobachtet worden, daß bei Verabfolgung kleinerer Dosen die Rückbildung der Tumoren nur wenige Tage anhält, danach begannen die Tumoren wieder zu wachsen, und in wenigen Tagen führten sie zum Tode der Tiere. Offenbar werden nur die empfindlichsten Zellen geschädigt, so daß es durch Selektion zu einer Zunahme der Resistenz kommt. Auf Abbildung 11 und in oben genannten Untersuchungen ergibt sich, daß kleine Dosen von Cyklophosphamid nicht nur unwirksam und wegen toxischer Kumulation gefährlich sind, sondern auch eine zunehmende Resistenz erzeugen. Dies trifft auch bei der "Stoßtherapie" zu.

Cyklophosphamid hat eine große therapeutische Breite, aber auf der anderen Seite ist die leukotoxische Nebenwirkung von großem Interesse. Als leukotoxische Dosis wurde von N. Brock (6) die Dosis definiert, die bei 50 % der Versuchstiere die Leukocyten um 50 % unter den Ausgangswert senkte. Abbildung 12 zeigt das Ergebnis eines solchen Versuches, das ein Verhältnis zwischen der leukotoxischen Wirkungsgerade und der curativen Wirkungsgerade darstellt.

Die Gefahr der leukotoxischen Nebenwirkung ist offensichtlich bei Substanz B₅₁₈ (Cyklophosphamid) weitaus am geringsten, bei N-Lost dagegen am größten.

Von Tabelle 2 werden die Beziehungen zwischen curativer (Yoshida-Ascites-Sarkom) und leukotoxischer Wirkung nach einmaliger i. v. Applikation verschiedener cancerotoxischer Substanzen an Ratten auf Grund der Gefahrenkoeffizienten G erklärt. Leukotoxische Nebenwirkungen der DC₈₄, die Dosis mit der 84 % der Tiere geheilt werden, liegt für B₄₈₅ (GDC₈₄ = 55 %), für N-Oxyd-Lost 44 %, für N-Lost 95 % und dagegen für B₅₁₈ (Cyklophosphamid) bei 1,2 %.



Abnahme der Leukozytenzahl bei Ratten und Reversibilität der leukotoxischen Wirkung des Endoxan bei Dauerbehandlung über 110 Tage in drei äquivalenten Dosierungen. Täglich 6,25 mg/kg; alle 4 Tage 25 mg/kg und alle 16 Tage 100 mg/kg (3; 12 und 50 TE).

Abb. 11: Nach H. Druckrey, D. Steinhoff, M. Nakayama, R. Preussmann und K. Anger (15)

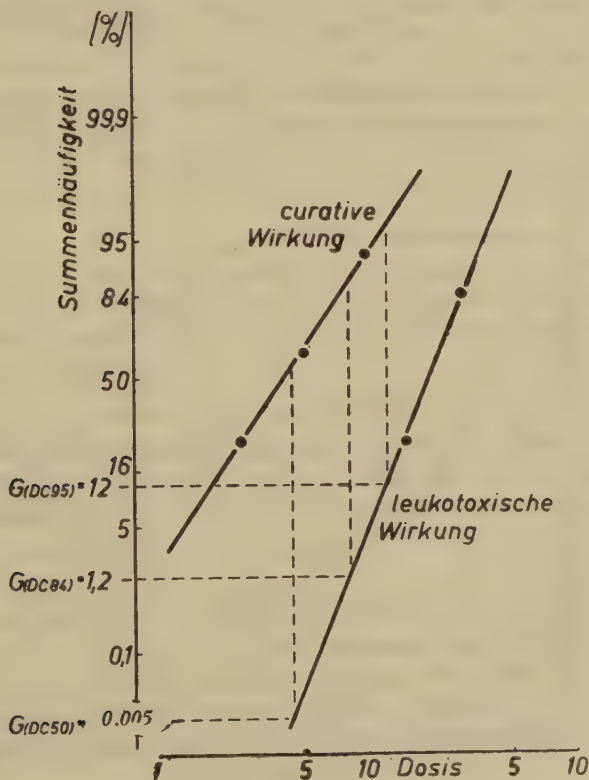


Abb. 12: Leukotoxische Wirkung. Bestimmung des Gefahrenkoeffizienten G aus der curativen und leukotoxischen Wirkungsgeraden für die DC_{50} , DC_{84} und DC_{95} nach N. Brock (5)

Substanz	Häufigkeit leukotoxischer Wirkung in % bei verschiedenen therapeut. Dosen (Gefahrenkoeffizient G)		
	G(DC50)	G(DC84)	G(DC95)
B485	30	55	94
B518	<0,02	12	12
N-Oxyd-Lost	10	44	86
N-Lost	30	95	—

Tab. 2: Der leukotoxische Effekt im Verhältnis zur curativen Wirksamkeit. Nach N. Brock (5)

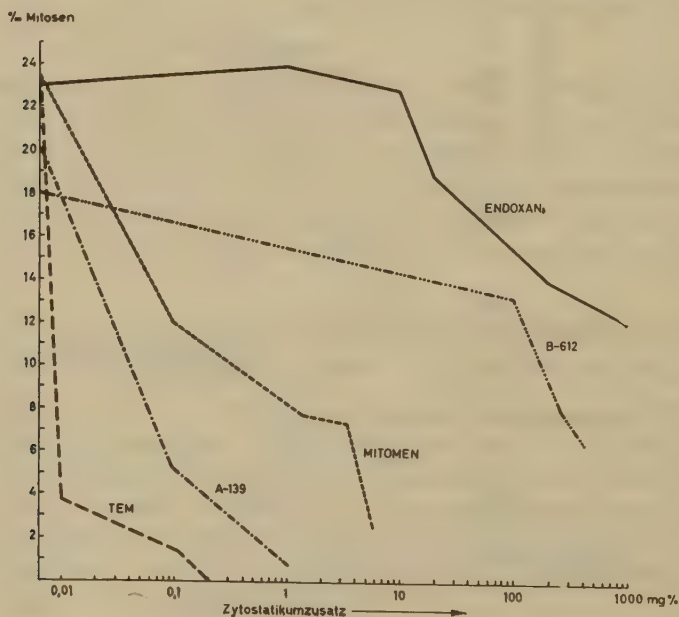


Abb. 13: Beeinflussung der Mitoserate des Knochenmarks durch verschiedene Zytostatika, nach Gerhartz (17)

Die leukotoxische Nebenwirkung bzw. Knochenmarkschädigung von Cyklophosphamid ist im Vergleich mit anderen Cytostatika sehr gering. Dies wird durch Untersuchung von H. Gerhritz (17) bestätigt. (Abbildung 13)

Aus Abbildung 13 ist zu ersehen, daß der Mitosenindex des Knochenmarks durch Äthyleniminobenzochinon und TEM sehr stark, durch Mitomen (N-Oxyd-Lost) etwas geringer gehemmt wird. Dagegen ist durch Cyklophosphamid (Endoxan) eine Beeinflussung des Mitose-Index auch bei höheren Dosen sehr gering.

Durch weitere Untersuchungen sind geringere leukotoxische Nebenwirkungen von Cyklophosphamid bei einem Vergleich der DPN^+ Konzentration im Tumorgewebe und im Knochenmark bestätigt worden.

Dies läßt eine im Vergleich zu anderen Zytostatica geringere Hemmung der Knochenmarksfunktion durch Cyklophosphamid vermuten. Diese geringe Schädigung des Knochenmarks durch Cyklophosphamid ist auch bei Versuchen von Brock (9) und Hohorst (9), die den DPN-Gehalt von Knochenmark und Tumorgewebe bestimmten, zu erkennen. Nach Untersuchungen von Roitt (35) (1956), Holzer (23) (1956) und Kröger (23) ist die Erniedrigung der DPN-Konzentration im Gewebe ein Kennzeichen der zytostatischen Wirkung.

Wenn die Wirkung von Proliferationsgiften auf Tumorgewebe und auf das Knochenmark in gleicher Weise erfolgte, wäre zu erwarten, daß auch ein Abfall des DPN-Gehaltes im Knochenmark dem Abfall im Tumorgewebe parallel gehen müßte. (Abb. 14)

Abbildung 14 zeigt, daß der DPN-Gehalt im Tumor bei Dosen, die zu einer Leukocytenenkung im peripheren Blut führen, deutlich absinkt, daß aber der DPN-Gehalt im Knochenmark wohl nach Gabe hochreaktiver schon im vitro stark wirksamer Substanzen wie z. B. Äthyleniminobenzochinon abfällt, nicht dagegen nach Gabe von Cyklophosphamid.

+ DPN = Diphosphopyridinnucleotid (Adenosindiphosphonicotinamidribosid; Codehydrogenase I, Coenzym I α), wichtiges Wasserstoff übertragendes Co-Ferment der Zelle. Als Folge des erniedrigten DPN-Gehaltes wird die oxydierende Gärungsreaktion und damit die Glykolyse gehemmt. Die verminder-te Glykolyse hat zur Folge, daß die Tumorzelle nicht mehr wächst.

Cyklophosphamide (ENDOXAN) in U. S. A. (CYTOXAN) hat inzwischen seine klinische Brauchbarkeit in der Therapie verschiedenster Tumoren weltweit erwiesen. Aus zahlreichen Publikationen geht hervor, daß Cyklophosphamid bei verschiedenen malignen Tumoren sehr wirksam ist, besonders bei Lymphogranulomatose (Hodgkin), Lymphosarkom, Retothelsarkom, Plasmocytom und den chronischen Leukämien, ebenso wie bei malignen soliden Neoplasmen, dem Seminom, Mamma-, Ovarial- und Bronchialcarcinom (22).

2. BISHERIGE KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT CYKLOPHOSPHAMID BEI BRONCHIALCARCINOMEN

Zytostatica zeigen zumeist eine nur relativ geringe Wirkung auf das Bronchialcarcinom. Die überwiegende Mehrzahl der Bronchialcarcinome ist epithelialer Herkunft - nach K. H. Bauer 59,2 Prozent. Diese epithelialen Carcinome haben eine geringere Proliferationsintensität und damit auch eine geringere Empfindlichkeit gegen Zytostatica, als das normale Mausergewebe des Organismus. Tatsächlich scheint durch die klinische Erfahrung bestätigt, daß die zytostatische Therapie des Bronchialcarcinoms mit den vorliegenden Substanzen bisher keine entscheidene Bedeutung erlangen konnte.

Wohl finden wir oft einen günstigen Effekt der Antimitosestoffe auf Fernmetastasen, während die Muttergeschwulst unbeeinflußt bleibt (Knipping 27).

Einen günstigeren Einfluß eines anderen Zytostaticums auf ein Bronchialcarcinom bestimmten histologischen Typus konnte man nicht beobachten.

Auch können generell keine Angaben über die Höhe der Dosierung gemacht werden. Es müssen berücksichtigt werden: Art der Vorbehandlung (Zytostatica, ionisierende Strahlen, Isotope), Funktionstüchtigkeit des blutbildenden Systems, der Allgemeinzustand des Patienten und das Stadium der Erkrankung.

Nach Untersuchungen von Gerhartz und Linke (33) ist Endoxan (R) (Cyklophosphamid) bei Bronchialcarcinomen wirksam.

N-Oxyd-Lost	schwach wirksam
Urethan	unwirksam
Thio-TEPA	schwach wirksam
Busulfan (R)	unwirksam
Trenimon (R)	schwach wirksam
Vincalucoblastin (R)	schwach wirksam

ENDOXAN (R)

WIRKSAM

Tabelle 3: Wirksamkeit der gebräuchlichsten Zytostatica beim Bronchialcarcinom, modifiziert nach Gerhartz und Linke (33).

Die klinische Prüfung von Cyklophosphamid hat die pharmakologischen Untersuchungsergebnisse in vollem Umfang bestätigt.

I. Braun-Wotke (4) berichten von 787 Patienten mit Bronchialcarcinom, die mit Cyklophosphamid postoperativ behandelt wurden. Dosierung: 100 - 200 mg täglich, Gesamtdosis 3 - 7 g. Anschließend wird eine orale Dauertherapie durchgeführt. Zur Einschränkung von Nebenwirkungen wird sie mit Korticosteroiden und Vitaminen kombiniert. Die Verträglichkeit war gut. Nur selten traten Störungen von seiten des Magen-Darm-Kanals auf, gelegentlich Haarausfall.

Bei einem Abfall der Leukocyten unter 2500/cmm wird die Behandlung unterbrochen. Die gute Reversibilität des leukopenischen Effektes wird bestätigt. Mehr als 2/3 der Patienten reagierten mit auffallender objektiver Besserung, Linderung der Beschwerden, Nachlassen des Hustens und Gewichtsanstieg. In mehreren Fällen fand sich eine röntgenologisch nachweisbare Verkleinerung des Tumorschattens.

H. Dittrich (12) berichtet über klinische Erfahrungen mit Cyklophosphamid bei insgesamt 20 Patienten mit inoperablen Bronchialcarcinomen. Die Patienten sind zum Teil mit Cyklophosphamid allein, ca. 200 mg täglich und Gesamtdosis ca. 6000 mg, teils im Anschluß an eine Röntgenbestrahlung, behandelt worden.

In einzelnen Fällen verkleinerten sich tastbare Lymphknotenmetastasen deutlich. Auch subjektive Befinden konnten zum Teil gebessert werden.

Bei drei Patienten mit starken mediastinalen Veränderungserscheinungen konnte der Zustand wesentlich erleichtert werden. Bei einem hielt die Teilremission bei ständiger intermittierender Behandlung mit Cyklophosphamid 6 Monate an.

A. Zaimi, N. Hadad und H. Saad (40) berichten aus Tunis von 28 weit fortgeschrittenen Bronchialcarcinomen, die mit Cyklophosphamid, Tagesdosis 200 mg intravenös bei einer Gesamtdosis von 6 - 8 gr, behandelt worden sind. Die Verträglichkeit war gut. Der leukopenische Effekt erreichte niemals bedrohliche Ausmaße. Die Überlebenszeiten betrugen meistens einige Monate, in einigen Fällen ein Jahr.

H. Gerhartz, D. Algenstaedt und I. Kessel (20) teilen Ergebnisse bei 47 Patienten mit inoperablen metastasierenden Bronchialcarcinomen mit. In 10 Fällen wurde eine befriedigende Teilremission in weiteren 23 Fällen ein kurzfristiges Stationärbleiben erreicht. Am besten sprachen kleinzellige, undifferenzierte Formen an, weniger gut Plattenepithel-Karzinome, gar nicht Adenokarzinome. Außer einer wesentlichen Besserung der BSG bei der Hälfte der Fälle, war eine Gewichtszunahme bei einem Drittel des Kollektivs feststellbar.

3. KLINISCH BEKANNTE NEBENWIRKUNGEN DES CYKLOPHOSPHAMIDS

Die Nebenwirkungen der Cytostatica überschatten die Tumorthapie. Mit aller Intensität wird deshalb von den Forschern aller Welt darauf hingearbeitet, besser verträgliche und dabei doch cytostatisch onkotrop wirksame Substanzen zu entwickeln.

Nach Gerhartz und Linke (33) ist Cyklophosphamid das einzige Cytostatikum, das bei Bronchialcarcinom wirksam ist.

Im Vergleich mit anderen Präparaten ist es auch eines der am besten verträglichen Cytostaticum. Die breite Anwendung in allen Ländern läßt sich vor allem durch diese gute Verträglichkeit erklären.

H. Gerhartz, D. Algenstaedt und J. Kessel (20) berichten von geringerer Übelkeit, Brechreiz wurde bei 35 % und Erbrechen bei 8 % gesehen.

I. Kaufmann (26) berichtet über vesikotoxische Nebenwirkungen unter cytostatischer Therapie, bei 7 Frauen im Alter von 22 - 64 Jahren, die an verschiedenen malignen Tumoren litten und mit Cyklophosphamid behandelt wurden. Nach verschieden langer Zeit und verschieden hoher Dosis kam es zu Makrohämaturien. Die Hämaturien traten nach 2 - 32 monatiger Behandlung auf. Eine Abhängigkeit des Blutungseintritts von der absoluten Menge des Cytostaticums konnte nicht festgestellt werden, auch war das Intervall zwischen Beginn der Medikation und Auftreten der Hämaturie sehr unterschiedlich.

P. George (21) und A. S. D. Spiers (37) berichten ebenfalls über hämorrhagische Zystitis bei "cytostatischer Behandlung der malignen Tumoren".

I. Lemke, H. Stange und K. Rumphorst (31) teilen von 11 Fällen mit Haarausfall, welcher meistens zwischen einer Gesamtdosis von 3,5 und 5,0 gr auftrat und innerhalb weniger Tage zur fast vollständigen Glatzenbildung führte. Achsel-, Scham- und Lanugobehaarung blieben dagegen ungetroffen.

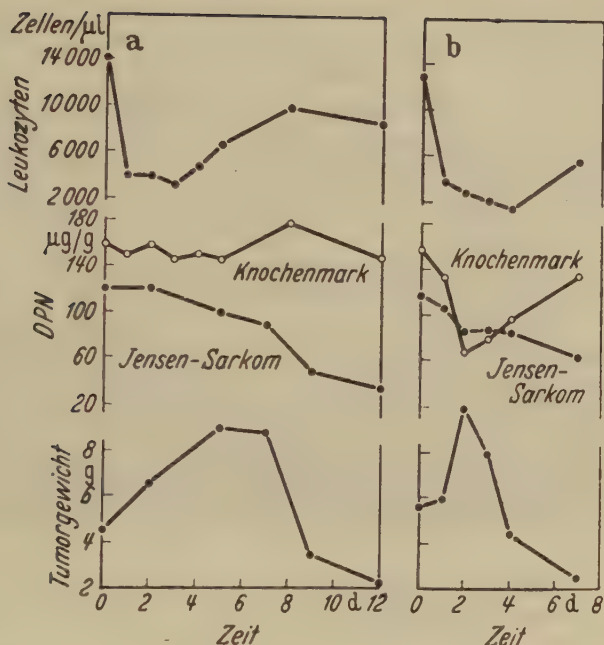


Abb.14: Verhalten von Tumorengewicht (Jensen-Sarkom), DPN-Gehalt in Tumor und Knochenmark sowie der Leukocyten im Blut tumortragender Ratten. a nach Gabe von Cyclophosphamid. Zeitpunkt 0: Cyclophosphamid 30 mg/kg i.v. b nach Gabe von Äthylenaminobenzochinon. Zeitpunkt 0: Äthylenaminobenzochinon 4 mg/kg i.v.

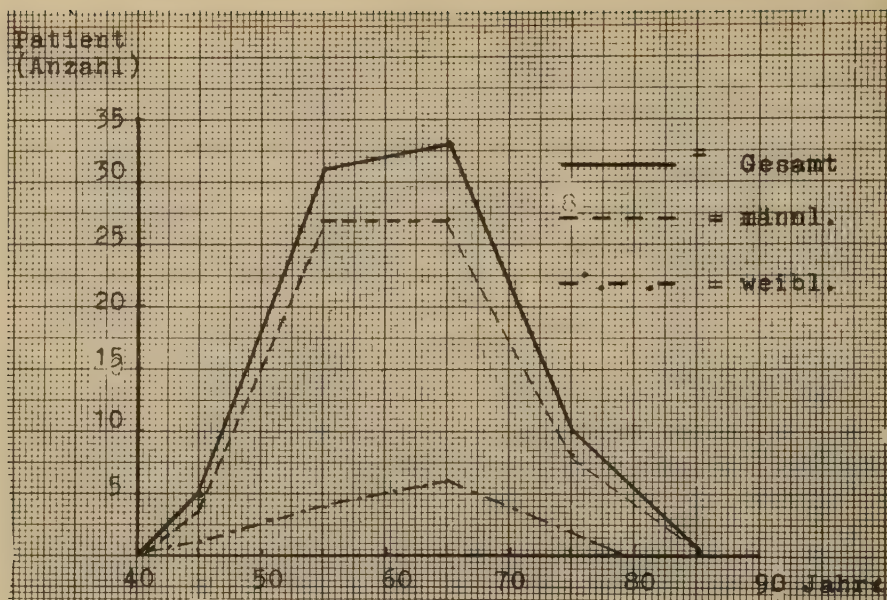


Abb. 15: Verteilung nach Alter und Geschlecht bei 80 Patienten mit Bronchialcarcinom

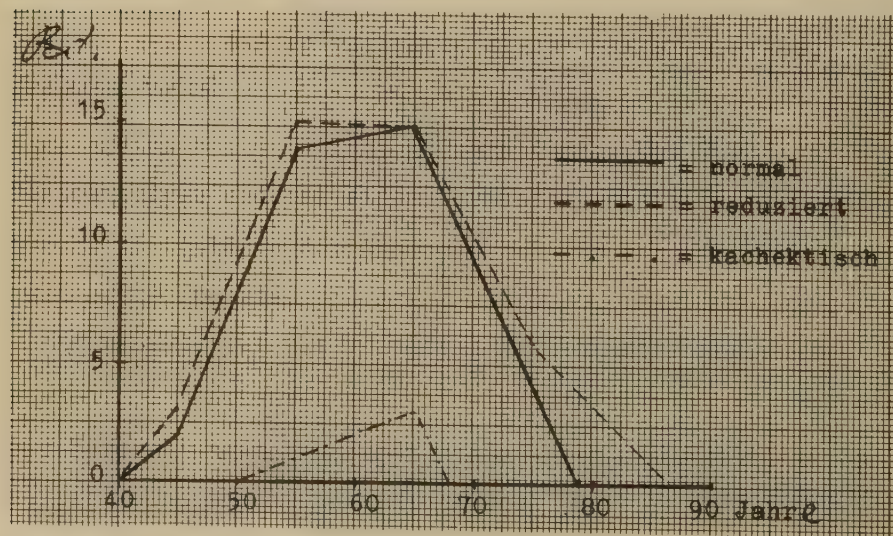


Abb. 16: Verteilung nach Alter und Kräftezustand (definiert nach Broca) bei 80 Patienten mit Bronchialcarcinom

II. EIGENE ERHEBUNGEN ÜBER KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT CYKLOPHOSPHAMID BEI BRONCHIALCARCINOM

Nach einem einleitenden, ausführlichen Überblick über chemische, pharmakologische und klinisch-experimentelle Untersuchungen werden eingehend über stationär behandelte Bronchialcarcinoms der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Mainz mit Cyklophosphamid berichtet.

1. RETROSPEKTIV UNTERSUCHTES KRANKENGUT

Cyklophosphamid wurde bei 80 Patienten, 67 männl. und 13 weibl. mit Bronchialcarcinom angewendet. Die Diagnosen sind klinisch und röntgenologisch, in 34 Fällen auch histologisch und in 3 Fällen cytologisch gesichert.

Die Tumoren waren in 61 Fällen weit fortgeschritten und in 19 Fällen lokalisiert, davon 66 inoperabel, 14 operabel.

5 Fälle waren wegen komplizierender Erkrankungen (z. B. Cardiovasculäre Leiden, Altersveränderungen u. s. w.) inoperabel.

Bei 13 Patienten waren Knochenmetastasen gesichert.

Die Altersverteilung und der Kräftezustand der Patienten sind aus der Tabelle 4 und Abbildung 15 und 16 ersichtlich.

Alter	0	0	0 u. 0	norm.gew.	reduz.	kachek.
40 - 50	4	1	5	2	3	-
50 - 60	27	4	31	14	15	1
60 - 70	27	6	33	15	15	3
70 - 80	8	2	10	4	6	-
80 u. mehr	1	-	1	-	1	-
Zusammen	67	13	80	35	40	4

Tabelle 4: Aufgliederung der mit Cyklophosphamid behandelten Patienten mit Bronchialcarcinom nach Geschlecht, Alter u. Kräftezustand (definiert nach Broca).

Vorher sind bei 6 Patienten Operationen, bei 7 Patienten Bestrahlungen und bei einem Hormontherapie vorausgegangen. Durchschnittslänge der Anamnese ist bis zur Cyclophosphamidbehandlung ca. 7 Monate.

Cyklophosphamid ist bei 70 Patienten erstmalig angewendet worden. 67 Patienten sind mit Cyclophosphamid allein, 13 kombiniert mit Bestrahlungen behandelt worden. Bei 10 Patienten war bereits früher eine Cyclophosphamidbehandlung vorgenommen worden. Dazu muß erwähnt werden, daß Cyclophosphamid in 6 Fällen postoperativ und in 14 Fällen praeoperativ angewendet worden ist.

Die Tagesdosis lag bei 100 - 200 mg. Die Gesamtdosis von Cyclophosphamid variierte zwischen 0,8 - 11,9 g.

2. METHODISCHES VORGEHEN UND STATISTISCHE AUSWERTUNGS- VERFAHREN DES KRANKENGUTES

Um die Wirkung des Cyclophosphamids auf das Bronchialcarcinom und eventuelle schädliche Nebenwirkungen zu erkennen, haben wir achtzig (80) einschlägige Fälle ausgewertet. Es wurde ein statistischer Erhebungsbogen mit Hilfe des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation erarbeitet (siehe "Tabellelrischer Anhang"), auf dem alle wichtigen Merkmale berücksichtigt sind, in denen sich die behandelten Fälle unterscheiden können. Dies sind

Merkmale der Person:	Alter, Geschlecht;
Merkmale der Tumorkrankheit:	lokalisiert, metastasierend, operabel, inoperabel;
Art der angewandten diagnostischen Methoden:	klinisch, histologisch, röntgenologisch, cytologisch.

Die Nebenwirkungen von Cyclophosphamid wurden aus dem Vergleich der Befunde vor und nach der Cyclophosphamidbehandlung erschlossen. Sie wurden in Laborbefunde (Blutsenkungsgeschwindigkeit, Hämoglobin, Erythrocyten, Leukocyten, Thrombocyten und Hämatokrit) und in Organsymptome (Inappetenz, Brechreiz, Erbrechen, Blasentenesmen, Harnbluten und Haarausfall) unterteilt.

Der jeweilige Kräftezustand des Behandelten ist unter Berücksichtigung der Körpergröße und Verwendung der Tabelle nach Metropolitan Life Insurance Company (in Anlehnung an Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen) als

"normalgewichtig", "reduziert" oder "kachektisch" bezeichnet worden. Um das Patientengut nach dem Kräftezustand aufteilen zu können, haben wir das Istgewicht zum Sollgewicht in jedem Einzelfall in Beziehung gesetzt, wobei das Normalgewicht nach der Broca'schen Formel bestimmt wurde (Sollgewicht in kg = Körperlänge in cm 100) und haben den Quotienten von 1,1 bis 0,92 als "normal", von 0,91 bis 0,65 als "reduziert" und unter 0,65 als "kachektisch" bezeichnet. (In Anlehnung an Schall).

Durchschnittsfehler der Formel von Broca = 14 %.

Die Cyclophosphamidanwendung kann im Rahmen des Therapieplans prä- oder postoperativ, nach Röntgenbestrahlung oder kombiniert mit dieser, erstmalig oder wiederholt erfolgen. Bezüglich der Anwendungsweise ist zu fragen nach der Einzel-, Tages- und Gesamtdosis des verabreichten Cyclophosphamids und nach der Behandlungsdauer; letztere kann infolge von Behandlungspausen variieren, die durch Unverträglichkeitssymptome erzwungen werden.

Der therapeutische Effekt des Cyclophosphamids auf den Tumor und seine Metastasen kann klinisch und röntgenologisch objektiviert werden durch die Beurteilung der Tumorgroße und des Grades der Metastasierung sowie durch den Zustand des Patienten.

Eventuelle Veränderungen des Blutbildes wurden festgehalten nach Verabreichung von 4,0 g Cyclophosphamid, andererseits wurde gefragt nach der Dosis Cyclophosphamid, bei der die stärksten Veränderungen nachgewiesen wurden. Auch das Verhalten der Leucocytenzahl mußte in Abhängigkeit von der jeweiligen Cyclophosphamiddosis und seiner Einwirkungsdauer registriert werden. Der Erfolg der Behandlung wurde summarisch bewertet mit "gebessert", "gleichgeblieben", "verschlechtert" oder "gestorben".

Auf dem eben besprochenen Erhebungsbogen sind zur Kennzeichnung des Verlaufs in den einzelnen Fällen qualitative und quantitative Merkmale verzeichnet. Die damit in einheitlicher Form für alle Erkrankungsfälle erhobenen Daten sollen dazu dienen, bestimmte Fragen über den Krankheitsverlauf unter der Therapie zu untersuchen, so Vergleiche durchzuführen zwischen bestimmten Befunden vor und nach der Behandlung, die Abhängigkeit des Tumorstwachstums von der Ernährungslage der Patienten zu prüfen und im wesentlichen kommen bei diesen Untersuchungen zwei statistische Testmethoden in Frage: χ^2 -Test und t-Test. Bei quantitativen Daten werden Mittelwertvergleiche durchgeführt und dabei der t-Test angewandt. Beim Vergleich von Häufigkeiten qualitativer Merkmale kommt der χ^2 -Test zur Anwendung.

Bezüglich der theoretischen Grundlagen und der praktischen Durchführung dieser Tests wird auf die Fachliteratur verwiesen (32).

Die Krankenblätter hatten nicht immer alle für uns wichtigen Angaben enthalten. Die Erfassung des postklinischen Verlaufs gestaltete sich aber noch schwieriger. Die Auskünfte nachbehandelnder Hausärzte waren zum Teil auch nach mehreren Anschreiben nicht zu erhalten.

3. ERGEBNISSE DER AUSWERTUNG

Wir erfaßten bei der Auswertung insgesamt 80 Patienten mit Bronchialcarcinom (61 weit fortgeschrittene und 19 lokalisierte). In 66 Fällen war ausschließlich eine Cyklophosphamidbehandlung durchgeführt worden. In weiteren 14 Fällen wurde gleichzeitig mit der Cyklophosphamidmedikation eine Röntgentiefentherapie appliziert.

Die Beobachtung des Gesamt-Leukocytenabfalls nach der Cyklophosphamidbehandlung ergab bei 29 Fällen einen eindeutigen Abfall der Leukocyten unter 3000 Zellen/mm³. Bei 18 Fällen lagen die Leukocyten zwischen 3000 und 6000, der therapeutisch bedingte Abfall war nicht so ausgeprägt. 29 Fälle zeigten keine wesentliche Senkung, die Leukocyten blieben über 6000. Um zu prüfen, ob nach unterschiedlichen Gesamtdosen (0 - 2 g, 2 - 4 g, ... 10 - 12 g) unterschiedliche Häufigkeiten der Leukocytenwerte in den Phasen unter 3000, 3000 - 6000 und über 6000 zu verzeichnen waren, wurde ein χ^2 -Test durchgeführt (Tab. 5). Es ergab sich ein $\chi^2 = 29,037$. Dieser Wert überschreitet den Tafelwert bei $P = 1\%$. Es bestehen also signifikante Unterschiede in der Verteilung der beobachteten Häufigkeiten, d.h. unterschiedliche Befunde der Leukocytenzahlen nach verschiedenen Gesamtdosen.

Die einzelnen Differenzen der Beobachtungs- gegenüber den Erwartungswerten sind in der Tabelle 5 angegeben.

Auffallend ist eine erhöhte Anzahl der Fälle mit Leukocyten unter 3000/cmm nach einer Gesamtdosis von 2 - 4 g. Auch nach einer Gesamtdosis von 8 - 10 g ergeben sich gegenüber der Erwartung eine erhöhte Häufigkeit der Fälle mit Leukocyten unter 3000.

Gesamtdosis	3000	3000-6000	6000	Zusammen
B	0	0	8	8
0- 2 g E	3,052	1,894	3,052	12,967
D	-3,052	-1,894	+4,948	
B	16	4	6	26
2- 4 g E	9,921	6,157	9,921	
D	+6,079	-2,157	-3,921	6,028
B	4	6	8	18
4- 6 g E	6,868	4,263	6,868	
D	-2,868	+1,737	+1,132	2,090
B	4	5	4	13
6- 8 g E	4,960	3,078	4,960	
D	-0,960	+1,922	-0,960	1,570
B	4	0	2	6
8-10 g E	2,289	1,421	2,289	
D	+1,721	-1,421	-0,289	2,735
B	1	3	1	5
10-12 g E	1,907	1,184	1,907	
D	-0,907	+1,816	-0,907	3,647
zusammen	29	18	29	$\chi^2 = \frac{76}{29,037}$

Tabelle 5: Aufgliederung der Fälle nach den Leukocytenwerten bei Abschluß der Behandlung bei der angegebenen Gesamtdosis.

B = beobachtet, E = erwartet, D = Differenz.

Bei der Deutung dieser Befunde muß berücksichtigt werden, daß man von den vorliegenden Zahlen nicht ohne weiteres auf eine Dosis-Wirkungs-Abhängigkeit schließen kann. Die Erklärung der unterschiedlichen Wirkungen bei fortschreitender Dosierung liegt in der klinischen Behandlungsführung.

Nach 2 - 4 g kommt es offensichtlich bei einer Reihe von Fällen zum Absinken der Leukocyten unter 3000. Darauf wird die Therapie abgesetzt oder nach einer Pause vorsichtig, evtl. mit geringerer täglicher Dosis, weitergeführt.

Der Zeitfaktor ist in den Zahlen der Tabelle 5 jedoch nicht berücksichtigt.

Bei 43 der 80 Patienten wurden rotes Blutbild, Leukocytenzahl und Blutsenkungsgeschwindigkeit vor und nach Behandlung mit 4,0 g Cyklophosphamid bestimmt und verglichen (siehe "Tabellarischer Anhang, Tabelle 16 und 17). Die Mehrzahl dieser Patienten erscheint in den Tabellen 12, 13, 14 und 15, unter höherer Cyklophosphamid-Dosis.

In Abbildung 17 ist die Abhängigkeit der Leukocytenzahlen nach Behandlung mit 4,0 g Cyklophosphamid vom Leukocytenausgangswert dargestellt, eine Korrelation zwischen beiden scheint nicht zu bestehen.

In manchen Fällen mußte die Cyklophosphamidbehandlung wegen einer Leukopenie vorübergehend abgebrochen werden, so daß die Leukocyten sich erholten. Wie vorher erwähnt wurde, müssen Funktionstüchtigkeit des blutbildenden Systems, Allgemeinzustand des Patienten und das Stadium der Erkrankung berücksichtigt werden.

Bemerkenswert war ferner, daß von den 80 Patienten mit Bronchialcarcinom 7 vorher und 14 während der Behandlung bestrahlt worden sind, also bezüglich ihrer Hämpoese vorgeschädigt waren.

Die Mittelwerte des Hämoglobingehaltes, der Gesamterythrocyten, Gesamt-leukocyten, Blutsenkungsgeschwindigkeit und des Körpergewichts vor und nach der Behandlung wurden verglichen (Tabelle 6).

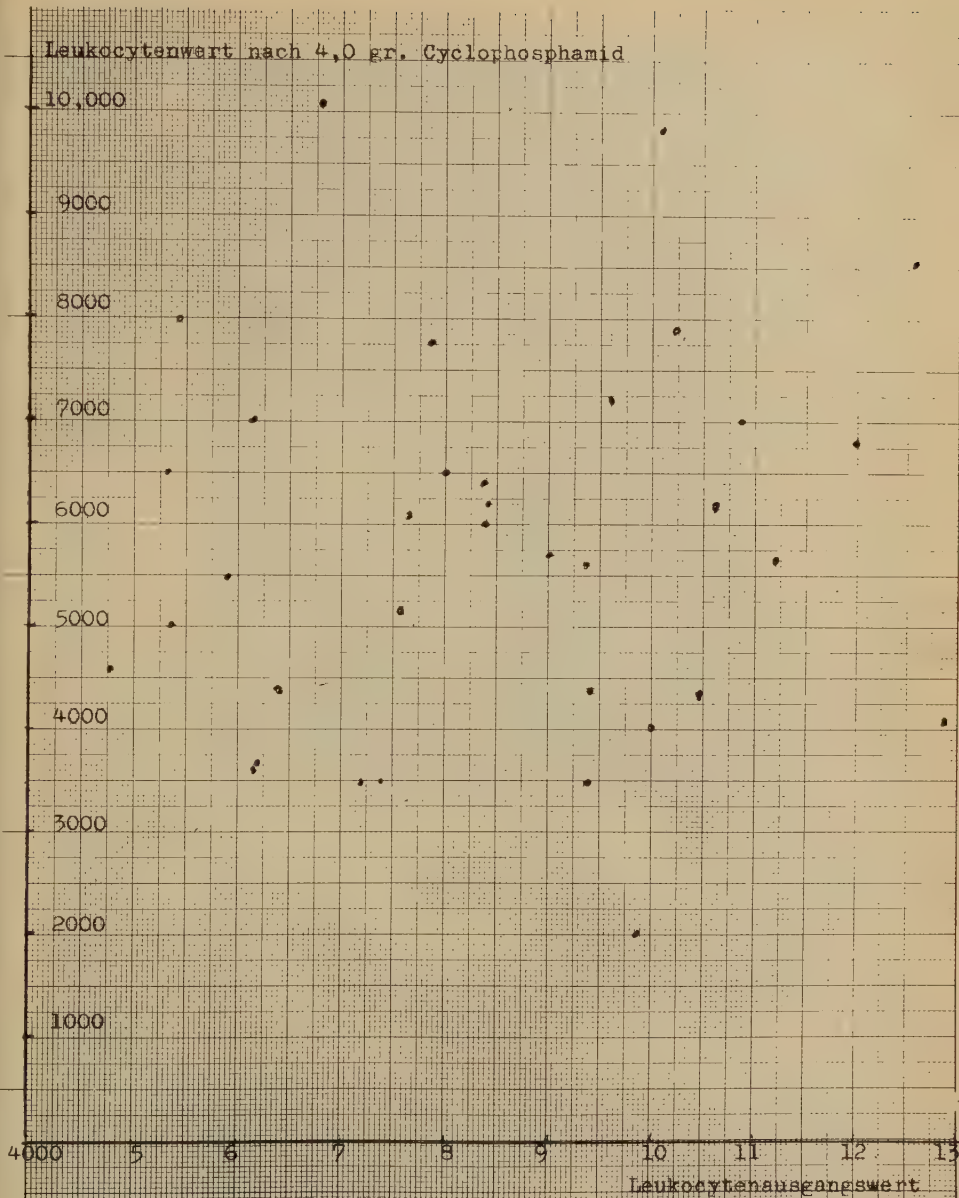


Abbildung: 12 Beziehung der Leukocytenzahlen nach Behandlung mit 4,0 gr. Cyclophosphamid zum Leukocytenausgangswert

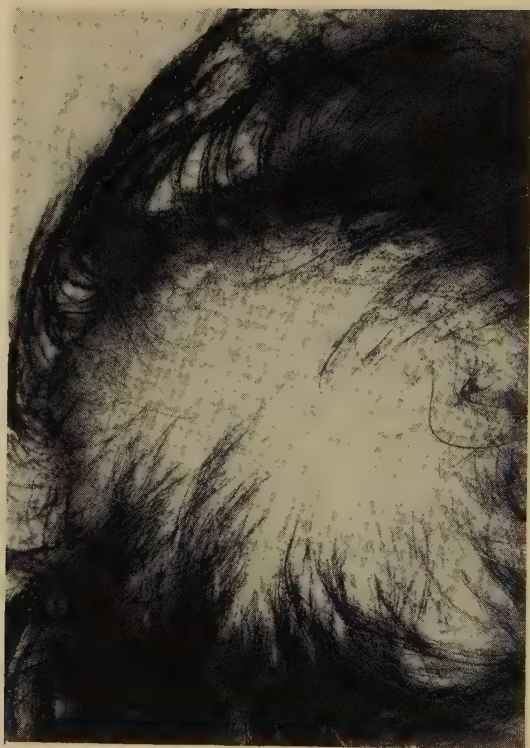


Abb. 18: Excessiver Haarausfall bei Cyclophosphamidbehandlung

Kriterien	n	Mittelwerte			Berechnetes t	signif. $P \leq$
		vor	nach Behd.	Diff.		
Hb/gr.	18	12,6	11,7	0,9	2,11	0,05
Ery/mill	16	3,94	3,57	0,37	2,947	0,01
B. S. G. nachl. std.	31	44	35	9	2,045	0,05
Leukocyt.	45	9152	3846	5306	3,520	0,001
Körper- gewicht kg	54	64,27	61,1	3,17	3,496	0,001

Tabelle 6: Mittelwerte von Hämoglobin, Erythrocyten, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Leukocyten und Körpergewicht vor und nach Behandlung mit den Ergebnissen des Mittelwertvergleichs (t-Test). Die Unterschiede sind signifikant bei den in der letzten Spalte angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten.

Es ergab sich ein leichter Rückgang von Hämoglobin und Erythrocyten, eine Besserung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, ein deutlicher Leukocytenabfall, sowie eine Abnahme des Körpergewichts. Die Unterschiede sind signifikant bei den angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten. Inwieweit diese Unterschiede auf die Behandlung durch das Cyklophosphamid oder auf das Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen sind, läßt sich mangels einer Kontrollgruppe ohne Cyklophosphamidbehandlung nicht entscheiden.

Bei vergleichender Betrachtung unserer Untersuchungsergebnisse mit denen anderer Autoren stellen wir eine überwiegende Übereinstimmung im Auftreten von Nebenwirkungen unter Cyklophosphamidbehandlung fest.

Bezüglich der klinisch faßbaren Nebenwirkungen haben wir bei 20 Fällen Inappetenz, bei 16 Fällen Brechreiz und bei 18 Fällen Erbrechen festgestellt. Blasenentzündungen haben wir nur einmal nach einer Gesamtdosis von 9,0 g Cyklophosphamid, eine Hämaturie in 6 Fällen beobachtet. Wir möchten auf

einen speziellen Fall hinweisen (Abb. 18), mit Diagnose eines Lymphosarkoms, der monatelang mit Cyklophosphamid behandelt worden war und anschließend in unserer Klinik zur stationären Aufnahme kam. Bei ihm haben wir unter weiterer Cyklophosphamidbehandlung, wie Abbildung 18 zeigt, einen excessiven Haarausfall gesehen.

Es wurde geprüft, ob der Therapieerfolg vom Kräftezustand zu Beginn der Behandlung abhängt. Dabei wurde das röntgenologische Verhalten sowohl des Primärtumors als auch der Metastasen in Betracht gezogen (Tabelle 7 und 8). Der Vergleich der Beobachtungszahlen mit den Erwartungszahlen mittel des χ^2 -Tests ergab eine weitgehende Übereinstimmung, aber keine signifikanten Unterschiede des Wachstumsverhaltens bei verschiedener Ausgangslage des Kräftezustandes.

K. Z.	Fortschr.	Station.	Besser	Zusammen
Norm.	B 18	9	5	32
	E 17,920	8,106	5,973	
	D +0,080	+0,894	-0,973	0,256 +
Reduz.	B 22	9	8	39
	E 21,840	9,880	7,220	
	D +0,160	-0,880	+0,780	0,150 +
Kachekt.	B 2	1	1	4
	E 2,240	1,013	0,746	
	D -0,240	-0,013	+0,254	0,0111 +
Zusammen	42	19	14	75
Summe von +				$\chi^2 = 0,517$

Tabelle 7: Verteilung der unterschiedlichen Wachstumstendenzen der BRONCHIALTUMOREN an dem untersuchten Krankengut unter Cyklophosphamidbehandlung, gegliedert (fortschreitend, stationär, gebessert) nach dem Ausgangsbefund des Kräftezustandes der Patienten (normal, reduziert, kachektisch) bei Beginn der Behandlung.

B = beobachtet, E = erwartet, D = Differenz.

K. Z.	Fortschr.	Station.	Besser.	Zusammen
Norm.	B 6	8	5	19
	E 5,846	6,576	6,576	
	D +0,154	+0,424	-1,576	0,266
Reduz.	B 8	10	12	30
	E 9,230	10,384	10,384	
	D -1,230	- 0,384	+ 1,616	0,724
Kachekt.	B 2	0	1	3
	E 0,926	1,038	1,038	
	D +1,074	-1,038	-0,038	1,295
Zusammen	16	18	18	52 $\chi^2 = 3,708$

Tabelle 8: Verteilung der unterschiedlichen Wachstumstendenzen der METASTASEN bei Bronchialcarcinom, gegliedert (fortschreitend, stationär, gebessert) unter Cyklophosphamidbehandlung nach dem Ausgangsbefund des Kräftezustandes des Patienten (normal, reduziert, kachektisch) bei Beginn der Behandlung.

B = beobachtet, E = erwartet, D = Differenz.

Weiterhin wurde geprüft, ob sich bei den Primärtumoren eine andere Verteilung der Fälle bezüglich des Wachstumsverhaltens ergab als bei der Metastasen.

Die Zahlen sind in Tabelle 9 zusammengestellt.

Die Differenz (D) zwischen Beobachtungs- (B) und Erwartungswerten (E) zeigen ein deutlich günstigeres Ansprechen der Metastasen auf die Therapie als die Primärtumoren. Die Unterschiede sind nach dem χ^2 -Test bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P \leq 5\%$ gesichert.

		fortschr.	station.	gebess.	Zusammen
Primärtumor.	B	42	19	14	75
	E	34,25	21,85	18,90	
	D	+7,75	-2,85	-4,90	
Metastasen	B	16	18	18	52
	E	23,75	15,15	13,10	
	D	-7,75	+2,85	+4,90	
Zusammen		58	37	32	127
					$\chi^2 = 8,29$

Tabelle 9: Verteilung des Wachstumsverhaltens bei Primärtumoren und Metastasen nach der Therapie mit Cyklophosphamid.

Bei der Betrachtung des Gesamtverlaufs bei den 80 Bronchialcarcinom-Patienten, die mit Cyklophosphamid behandelt worden sind, zeigt sich (Tab. 10): Es starben 25 Patienten während der stationären Behandlung. Von den übrigen 55 Patienten wurden 24 in subjektiv gebesserem Zustand, mit Besserung der Blutsenkung und geringer Besserung des Röntgenbefundes der Lunge in ambulante Weiterbehandlung entlassen.

K. Z.	Gebessert	Gleichgebl.	Verschl.	Gestorb.	Zusammen
Norm.	11	14	0	9	34
Reduz.	12	17	0	12	41
Kachekt.	1	0	0	3	4
Unbekannt	0	0	0	1	1
Zusammen	24	31	0	25	80

Tabelle 10: Überblick über den klinischen Gesamtverlauf am Ende der stationären Behandlung mit Cyklophosphamid bei 80 Patienten mit Bronchialcarcinom, gegliedert nach dem Kräftezustand bei Beginn der Behandlung.

Die Beurteilung des Röntgenbildes wird erschwert, da sich meistens nur die Begleitbronchitis, Pneumonie oder Atelektase zurückbilden. Ein sicheres Zurückgehen des Tumors selbst konnte nur in wenigen Fällen diagnostiziert werden.

31 Patienten zeigten keinerlei Besserung, sondern wurden in unverändertem Zustand in ambulante Weiterbehandlung entlassen.

Nach katamnestischen Erhebungen waren innerhalb eines Jahres 40 Patienten des Kollektivs gestorben, 16 noch am Leben. Über 24 Patienten war keine Auskunft zu erhalten.

4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die klinische Beurteilung eines Zytostaticums ist erfahrungsgemäß nicht leicht. Sie wird durch unterschiedliche Stadien der Erkrankung, Ausmaß und Verteilung der Metastasen, Grad der Anämie, bzw. Zustand des Knochenmarks und eine bereits vorhandene Kachexie erheblich erschwert.

Unter den zahlreichen Zytostatica scheint das Cyclophosphamid insofern eine gewisse Sonderstellung einzunehmen, als es sich durch eine relativ große therapeutische Breite und geringe leukotoxische Wirkung auszeichnet. Diese bis heute vorwiegend in tierexperimentellen Studien festgestellten Eigenschaften stellen wichtige Voraussetzungen für eine Intensivbehandlung beim Menschen dar. Nach bisher vorliegenden Mitteilungen leistet das Cyclophosphamid relativ gute Dienste in der Behandlung des Bronchialcarcinoms.

Wenn auch keineswegs eine Heilung erzielt werden kann, so stellen doch eindeutige Lebensverlängerung, Linderung der Beschwerden sowie Besserung der Leistungsfähigkeit Faktoren dar, die unsere Aufmerksamkeit verdienen.

Weitaus geringer sind die "Erfolge" bei Bronchialcarcinomen, die weit fortgeschritten bzw. metastasiert sind. Mehrere Kliniken sind dazu übergegangen, eine Rezidivprophylaxe mit Cyclophosphamid bzw. Zytostatica bei radikal operierten Tumoren einzuleiten, zumal nachgewiesen werden konnte, daß die Wundheilung durch Zytostatica (Mitomen, Cyclophosphamid) nicht beeinträchtigt wird (H. Kallenbach, W. Denk, K. Karrer und P. Wurnig). Einige Beobachtungen deuten daraufhin, daß unter dieser Schutztherapie die Überlebensrate ansteigt. (O. Poulsen, P. Wurnig, W. Denk und K. Karrer).

Cyclophosphamid ist im Gegensatz zum Tierexperiment beim Menschen kein Krebsheilmittel, vermag allerdings unter Umständen bei ausreichender Dosierung das Tumorwachstum zu verzögern oder vorübergehende Remissionen herbeizuführen. Objektiv werden jedoch vielfach eine vorübergehende partielle Rückbildung der Femmetastasen und Besserung des Allgemeinzustandes erreicht, sodaß manche Patienten in ambulante oder hausärztliche Weiterbehandlung entlassen werden können. Die Verträglichkeit des Mittels ist bei individueller Dosierung gut.

III. ZUSAMMENFASSUNG

Durch die Phosphorylierung des schon über längere Zeit in der zytostatischen Therapie erprobten und bewährten Stickstofflostes zu N-Lost-Phosphamidester (Cyklophosphamid), kam man zu einer Substanz, die in der vorliegenden Form unwirksam ist, dagegen im Organismus und insbesondere im Tumor durch die dort vermehrt vorkommenden Phosphatasen in eine aktive Wirkform verwandelt und zytostatisch hochwirksam wird. Dadurch wird erreicht, daß die therapeutische Breite des neuen N-Lost-Phosphamidester im Tierexperiment eindeutig größer ist als für alle vergleichend geprüften Substanzen, indem einerseits eine stärkere Tumorstärke entfaltet wird, andererseits geringere Nebenwirkungen auf das gesunde Gewebe auftreten. Es konnte nachgewiesen werden, daß die leukotoxischen Nebenwirkungen relativ gering sind. Zeichen für die zytostatische Wirksamkeit des Medikamentes ist biochemisch eine Erniedrigung der DPN-Konzentration im Tumorgewebe.

An eigenen Untersuchungsergebnissen über die klinische Wirksamkeit des Cyklophosphamids (N-Lost-Phosphamid) an 80 Patienten mit Bronchialcarcinomen erwies sich das Medikament als Cytostaticum wirksam.

Bei der Beurteilung des Therapieerfolges wurde zwischen der Beeinflussung des Primärtumors und der seiner Metastasen unterschieden. Gebessert wurde die Wachstumstendenz von 75 Primärtumoren in 14 Fällen, stationär blieben 19. Unter 52 objektivierbaren Metastasen bei Bronchialcarcinom lauten die entsprechenden Zahlen 18. Stationär blieben gleichfalls 18 Fälle metastasierender Bronchialcarcinome unter zytostatischer Therapie.

Der klinische Gesamtverlauf von 80 Patienten mit Bronchialcarcinom wurde unter Cyklophosphamidbehandlung in 24 Fällen gebessert, nach Maßgabe des Röntgenbildes und des Allgemeinzustandes als Hauptkriterien der Verlaufsbeurteilung. 25 Patienten starben während der Behandlung, mindestens weitere 15 starben innerhalb eines Jahres.

Nebenwirkungen (Inappetenz, Brechreiz, Erbrechen, Blasenentzündungen, Harnbluten und Haarausfall) traten in 24 Fällen auf. Am häufigsten waren Inappetenz und Erbrechen. Blasenentzündungen und Harnbluten kamen nur einmal vor. Haarausfall wurde in der von uns kontrollierten Cyklophosphamid-Behandlungsserie nicht beobachtet.

Nach Abschluß der Behandlung signifikante Leukocyten-depressionen auf weniger als 3000 Zellen/mm³, als Ausdruck der myelotoxischen Wirkung der Substanz, beobachteten wir 29 mal. Die niedrigsten Werte lagen bei 400.

IV. LITERATURVERZEICHNIS

1. Arnold, H. u. Bourseaux, F.: Synthese und Abbau cytostatisch wirksamer
cyklischer N-Phosphamidester des Bis-
(-Chloräthyl)amins.
Angew.Chem. 70 (1958) S. 539 - 544
2. Arnold, H., Bourseaux, F.: Neuartige Chemotherapeutica aus der
Gruppe der zyklischen N-Lost Phospha-
midester.
Naturwiss. 45 (1958) S. 64 - 66
3. Bauer, K.H.: Stich, R.: Lehrbuch der Chirurgie,
17. Auflage Berlin: Springer-Verl. (1958)
S. 401 - 476
4. Braun-Wotke, I.: Therapeutische Erfahrung beim Bronchial-
karzinom in den letzten 5 Jahren.
Wien.klin.Wsch. 75 (1963) S. 52 - 55
5. Brock, N.: Zur pharmakologischen Charakterisie-
rung zyklischer N-Lost Phosphamidester
als Krebs-Chemotherapeutica.
Arzneim.Forsch. 8 (1958) S. 1 - 9
6. Brock, N.: Zur Frage der Selektiven Tumorwirkung
von Endoxan.
Med. et Hyg., XVII Nr. 439 (1959)
7. Brock, N., Hohorst, H.J.: Reaktion von Bis- (-Chloräthyl) -amin
in vitro und in vivo.
Arzneim. Forsch. 11 (1961) S. 164 - 169
8. Brock, N., Hohorst, H.J.: Über die Aktivierung von Cyclophosphamid
in vivo und in vitro.
Arzneim. Forsch. 13 (1963) S. 1021 - 1031
9. Brock, N., Hohorst, H.J.: Zur Frage der Knochenmarkschädigung
durch cancerotoxische Substanzen.
Klin. Wsch. 2 (1960) S. 69 - 71

10. Denk, W., Karrer, K.: Chemotherapie mit Zytostatica in der Chirurgie.
7. Tag. D-ZA Krebsbekämpf. 26.-29.4.61 in Salzburg; Krebsforsch. u. Krebsbekämpf. 48/IV (1961) S. 73 - 78
11. Denk, W., Karrer, K. und Wurnig, P.: Über den Wert und Risiken einer Postoperativen Chemotherapie maligner Tumoren.
Arzneim. Forsch. 11 (1961) S. 233 - 238
12. Dittrich, H.: Klinische Erfahrungen mit dem Cytostaticum (Endoxan).
Arzneim. Forsch. 11 (1961) S. 207 - 210
13. Druckrey, H.: Chemotherapie des Krebses (Grundlage und Möglichkeiten).
Med. Klin. 34 (1961) S. 1421 - 1430
14. Druckrey, H., Raabe: Organspezifische Chemotherapie des Krebses (Prostatacarcinom).
Klin. Wsch. 30 (1952) S. 882
15. Druckrey, H., Steinhoff, D., Nakayama, M., Preussmann, R. und Anger, K.: Experimentelle Beiträge zum Dosis-Problem in der Krebs-Chemotherapie und zur Wirkungsweise von Endoxan.
Dtsch. Med. Wsch. 88 (1963) S. 651 - 663 und 715 - 721
16. Druckrey, H., Schmähel, D.: Naturwiss. 43 (1956) S. 199
17. Friedman, O. M., Seligman: J. Amer. chem. Soc. 76 (1954) S. 655 - 658. Zit. v. H. Arnold
Chemische und biochemische Gesichtspunkte bei der Entwicklung der N-Lost-Phosphamidester.
18. Gerhartz, H.: Experimentelle und klinische Ergebnisse mit dem Zytostatikum (Endoxan).
Chemother. malign. Tumo. April (1959) S. 61 - 67
19. Gerhartz, H.: Internist 1 (1960) S. 278 - 292

20. Gerhartz, H., Allgenstedt, D. u. Kessel, I.: Grundlage zur Chemotherapie mit Endoxan.
Internist 6 (1960) S. 278 - 292
21. George, P.: Hämorrhagische Zystitis und Cyclophosphamide.
Lancet, II (1963) 942
22. Hessen, H.: Zur Therapie maligner Tumoren und Hämoblastosen mit einem neuen Stickstofflost-Phosphamidester (Endoxan)
Inaug. Diss. Düsseldorf (1960)
23. Holzer, H., Kröger, H.: Zum Mechanismus der Wirkung von B₅₁₈ (Endoxan) auf das Jensen-Sarkom und zur Hemmung der Chemotherapie von Tumoren durch das Vitamin Nikotinsäureamid.
Klin. Wsch. 36 (1958) S. 677 - 678
24. Kallenbach, H.: Karzinostatica und Wundheilung.
Med. Klin. 53 (1958) S. 1773 - 75
25. Karrer, K., Wurnig, D.: Zur Methode der Bewertung chemotherapeutischer Rezidivprophylaxe des operierten Karzinom.
Klin. Med. 17 (1963) S. 222 - 223
26. Kaufmann, I.: Vesikotoxische Nebenwirkungen unter zytostatischer Therapie.
Zschr. Urol. 56 (1963) S. 375 - 379
27. Knipping, H. W.: In: Klinik der Lungenkrankheiten.
Stuttgart: Schattauer. (1964) S. 632 - 637.
Zit. der Bolt, W., Stockhausen, W.
28. Krauss, H.: Grundsätze in der Behandlung des Prostatakarzinoms. Ref.
Zbl. Chir. 85 (1960), 40: 2016 - 24
29. Krauss, H.: Hat sich die Therapie des Prostatacarcinom mit Honvan bewährt?
Steinkopf-Verl. Stuttgart
Dtsch. Med. Wsch. 34 (1958) S. 1445

30. Kühböck, J., Reimer, E.E.
u. Stoiber, T.: Die Behandlung maligner Hämoblastosen
und Neoplasmen mit Endoxan.
Arzneim.Forsch. 11 (1961) S. 196 - 199
31. Lemke, J., Stange, H.H.,
u. Rumphorst, K.: Klinische Erfahrungen mit Zytostatikum
"Endoxan" bei gynäkologischem Karzinom.
Landarzt: 35 (1959) S. 724 - 728
32. Linder, A.: Statistische Methoden, Kirchhäuser
Verlag Basel und Stuttgart:
(1960) 3. Aufl.
33. Linke, A.: Forsch. Med. 80 (1962) S. 445 - 446
34. Poulsen, O.: Cyklophosphamid, eine Bewertung der
zytostatischen Wirkungen bei chirurgisch
behandelten Lungenkrebsen.
J. Intern. Coll. Surg. 37 (1962)
S. 177 - 187
35. Roitt, I. M.: The Inhibition of Carbohydrate Meta-
bolism in Ascites-Tumor Cells by
Ethyleneimines.
Biochem. J. 63 (1956) S. 300 - 307
36. Schall, A.: Zur Aufstellung und Berechnung von
Diätverordnung für Krankenhaus, Sana-
torium und Praxis.
Nahrungsmitteltabelle, 7. Aufl.
(1958) Johann, Ambrosius Barth
Verlag Leipzig.
37. Spiers, A. S. D.: Hämorrhagische Zystitis und Cyklo-
phosphamide.
Lancet. II (1963) S. 1282 - 1283
38. Wurnig, P.: Wandlungen der klinischen Problematik
des Bronchialcarcinoms im letzten Jahr
VIII. Ergebnisse der chemotherapeuti-
schen Rezidivprophylaxe.
Med. Klin. 57 (1962) S. 973 - 975

39. Yoshida u. Ishidate: In Anlehnung von Hessen, H.
Lit. Nr. 22
40. Zaimi, A., Haddad, N. Endoxan zur Behandlung bronchopulmonaler
u. Saad, H.: Karzinome.
Tunisie Medicale 41 (1962) S. 535 - 547

V. TABELLARISCHER ANHANG

Abschließend wurden in Abhängigkeit von der Cyklophosphamid-Dosis-Höhe folgende klinischen Daten vor und nach Behandlung miteinander verglichen: Körpergewicht (kg), rotes Blutbild, Leukocytenzahl und Blutsenkungsgeschwindigkeit. Für die Symptome Inappetenz (1), Brechreiz (2), Erbrechen (3), Blasenentmesmen (4), Harnbluten (5) und Haarausfall (6) wurden die Ziffern 1 - 6 verwendet, wie auf dem statistischen Erhebungsbogen ersichtlich ist. Die unter (+) angegebene Spalte enthält die eben beschriebene Symptomatik, soweit sie schon vor der Cyklophosphamidbehandlung bestand. Unter Cyklophosphamidtherapie aufgetretene Nebenwirkungen (1 - 6) sind in Spalte Nebenw. aufgeführt. Es folgen die Tabellen (12, 13, 14 und 15), beginnend mit einer Gesamt-Dosis von 0,8 Gramm Cyklophosphamid, aufsteigend bis zur hier verwendeten höchsten Gesamtdosis von 11,9 Gramm. Die Behandlungsdauer schwankte zwischen 7 - 75 Tagen.

Name: N.J. geb. / / / Geschlecht: männl. /+ / weibl. / /

Geburtstag /2/3/ /2/90/ /

Alter bei Behandlungsbeginn: /7/2/

Primärtumor: BRONCHIALCARCINOM / / /

Nebendiagnose: / / /

Sicherung der Tumordiagnose: klinisch /+ / histologisch / /
röntgenolog. /+ / cytologisch / /

Tumor lokalisiert /+ / Tumor operabel /+ /
Metastasen / / Tumor inoperabel / /

Dauer der Krebsanamnese bis zur Endoxanbehandlg.: / / / Jahre /4/ / Monate

Befund bei Behandlungsbeginn:

Körpergröße /1/8/5/ cm normalgewichtig / /

Körpergewicht /5/6/6/ kg reduziert /+ /
kachektisch / /

Knochenmetastasen ja / / nein /+ /

Blutbild: Hämoglobin /1/2/1/ g % Erythrocyten /4/2/ Mill./mm³

BSG / /3/0/ / /4/0/ Leukocyten /6/3/0/0/ mm³

Hämatokrit / / / Thrombocyten / / / / / / / mm³

Temperatur /3/6/6/ ° C

Bestanden vor

Behandlung: Inappetenz / / ja /+ / nein Blasentenesmen / / ja /+ / nein
Brechreiz / / " /+ / " Harnbluten / / " /+ / "
Erbrechen / / " /+ / " Haarausfall / / " /+ / "

Therapie: Vorausgegang. Behandlg.: operativ / / ja /+ / nein
Strahlen / / " /+ / "
Hormonbeh. / / " /+ / "

Endoxan-

behandlung: erstmalige Endoxanbehandlung /+/ ja /-/-/ nein

alleinige Endoxanbehandlung /+/

präoperat. " /-/

postoperat. " /-/

Mit Bestrahlung kombinierte Endoxanbehandlung /-/

Stoßtherapie mit Endoxan /-/ konventionelle Dosierung mit Endoxan /+/

Bei konventioneller Behandlung:

Durchschnittliche tägl. Endoxandosis /-/ /-/ /-/ /-/ mg über /-/ /-/ /-/ /-/ Tage

davon /2/0/0/ mg i. v. /-/ /2/1/ Tage

davon /1/0/0/ mg oral /-/ /1/0/ Tage

Wurden Pausen über 3 Tage eingelegt? Ja /+/ nein /-/ wie oft /-/ /1/

wenn ja, wegen Nebenwirkungen /+/

oder aus sonstigen Gründen /-/

Zahl der Tage, an denen Endoxan gegeben wurde /-/ /3/1/

Zahl der Tage, an denen pausiert wurde /-/ /1/4/

Gesamtdosis Endoxan: /-/ /5,/2/ g

Tab. 11

ERHEBUNGSBOGEN

Therapeutische Effekte:

<u>Klinisch:</u>	Gewicht nach Behandlung	/5/7/ kg;	normalgewichtig	/+/
			reduziert	/-/
			kachektisch	/-/
Tumor:	größer geworden	/-/	Metastasen: weitere Ausbr.	/-/
	stationär geblieben	/+/	unverändert	/-/
	verkleinert	/-/	Rückgang	/+/
<u>Röntgenologisch:</u>	Fortschreiten des Primärtumors	/-/		
	Primärtumor stationär	/+/		
	Besserung des Primärtumors	/-/		
	Fortschreiten der Metastasen	/-/		
	Metastasen stationär	/-/		
	Rückgang der Metastasen	/-/		

Nebenwirkungen:

Blutbild nach Gesamtdosis von 4 g Endoxan:

Hämoglobin	/-/ / g %	Erythrocyten	/4/4/ Mill. /mm ³
BSG	/1/8/ / /3/1/	Leukocyten	/6/5/0/0/ mm ³
Hämatokrit	/-/ /	Thrombocyten	/9/6/8/0/0/ mm ³

Blutbild mit größter Beeinträchtigung während der Behandlung:

nach welcher Dosis	/3/7/
nach welcher Behandlungszeit	/1/4/ Wochen
Hämoglobin / / / g %	Erythrocyten /4/ Mill. /mm ³
BSG /1/8/ / /3/1/	Leukocyten /1/2/0/0/ mm ³
Hämatokrit / / /	Thrombocyten /1/3/0/6/0/0/ mm ³
Wie lange blieben die Leukocyten über 6.000:	/1/1/ Wochen
bis zu welcher Dosis:	/1/5/ g

Nach welcher Behandlungszeit sanken die Leukocyten unter 5.000 ab:

/3/3/ Wochen; bei welcher Dosis: /3/1/ g

Sind während der Behandlung aufgetreten:

Inappetenz	/+// ja	//// nein	Blasentensemen	//// ja	/+// nein
Brechreiz	//// "	/+// "	Harnbluten	//// "	/+// "
Erbrechen	/+// "	//// "	Haarausfall	//// "	/+// "

Gesamtverlauf bis zur Entlassung:

gebessert	/+//	klinisch verschlechtert	////
gleich geblieben	////	gestorben	////

Was ist über den weiteren Verlauf bekannt?

sicher innerhalb eines Jahres gestorben	////
sicher nach einem Jahr noch am Leben	////
unbekannt	/+//

Tab. 11 a

ERHEBUNGSBOGEN

Tabelle 12

Nr.	Vor der Behandlung			Gramm	Nach der Behandlung				Pause	Nebenw.				
	Hb(gr)	Ery.	B. S. G.		Leuko.	Gew.	+	Tag			Dosis	Hb(gr)	Ery.	B. S. G.
22	10,4	3,4	60/85	6200	49,5	1	8	0,8 gr	-	-	-	-	49,5	-
76	13,5	4,4	31/63	10000	62	1	9	0,9	-	-	-	>6000	-	-
2	12,8	4	58/96	23000	60	1	10	1,0	-	-	-	-	-	2; 3
39	12,8	4	67/103	8400	61,7	1	10	1,0	-	-	-	>6000	55,7	-
47	9,9	3,3	118/128	15000	53,5	1	8	1,2	-	-	-	>6000	53,2	-
66	15	4,4	65/75	12600	87	5	12	1,2	-	-	-	-	-	5
69	13,6	4,1	18/41	11200	62	-	7	1,4	-	-	-	>6000	-	-
50	12,9	3,7	42/80	5200	-	1,2	16	1,6	-	-	-	>6000	-	-
71	13,1	4,3	16/38	6200	76,6	-	8	1,6	-	-	-	>6000	72,9	-
75	14,9	3,9	42/83	10200	73	1,2	8	1,6	-	-	-	>6000	-	-
72	14,7	4,7	37/73	12000	53,3	5	9	1,8	-	-	-	>6000	56	-
24	12	3,5	6/9	3300	65,5	1,3	20	2,0	-	-	-	2400	-	-
34	14	4,4	108/113	6800	58,7	1	10	2,0	11,2	-	-	1800	-	1
56	12	3,7	20/42	5200	63,5	1	12	2,0	-	-	-	>6000	62,9	-
48	12,7	4,1	91/118	12600	70	1	22	2,05	-	-	45/92	2000	68,5	1; 2; 3
64	16,1	4,8	105/110	13200	71	5	11	2,2	-	-	-	>6000	-	-
77	16	5	57/93	10000	48,3	5	23	2,3	-	-	-	>6000	-	-
29	12,8	4	78/94	11600	57	1	14	2,4	-	-	-	>6000	50	-
44	13,2	4,2	-	11800	48,2	-	12	2,4	-	-	-	>6000	-	-
58	14,5	4,6	90/102	9900	57,5	1	12	2,4	-	-	-	>6000	54,4	-

Tabelle 13

Nr.	Vor der Behandlung				Gramm			Nach der Behandlung			Leuko.	Gew.	Pause	Nebenw.
	Hb(gr)	Ery.	B. S. G.	Leuko.	Gew.	+	Tag	Dosis	Hb(gr)	Ery.	B. S. G.			
74	13, 1	4	30/60	4000	59	1	12	2, 4	12, 2	3, 1	10/28	3800	58	-
78	12, 8	4, 1	18/39	11800	65, 6	1	24	2, 4	-	-	-	>6000	-	1
10	12, 4	4	19/27	7400	45, 5	-	16	2, 8	-	-	-	>6000	-	-
53	10, 7	3, 6	-	7100	52	1	14	2, 8	-	-	-	>6000	48, 5	-
51	14, 5	4, 5	29/40	5200	55, 2	-	24	2, 85	-	-	16/43	3800	-	1;2;3
46	10, 9	3, 1	15/30	4600	63	1	29	2, 9	-	-	-	>6000	-	1;2;3
8	-	4	32/55	6400	69	1	17	3	-	-	-	>6000	-	-
9	13, 6	-	8/20	6000	75	-	15	3	-	-	-	>6000	67	-
62	14, 7	4, 4	58/82	12000	81	-	16	3, 1	-	-	-	>6000	74	-
26	14	4, 6	52/75	10000	58	-	11	3, 2	-	-	-	>6000	80	-
33	14, 9	4, 5	85/92	8000	64, 5	-	8	3, 2	-	-	-	1400	59	-
19	13, 6	4, 2	10/21	8400	75	-	17	3, 4	-	-	-	<3000	-	-
23	12, 8	4	76/94	15200	59, 3	1	17	3, 4	-	-	-	>6000	75	-
43	12, 7	3, 9	32/64	6600	62	1	20	3, 5	10, 7	3, 4	4/8	3200	60	-
20	14	4, 3	51/78	6900	53, 3	1	18	3, 6	-	-	13/25	2800	56, 4	5
49	15, 8	4, 8	3/9	11000	-	1	19	3, 8	-	-	4/8	3600	-	-
57	13	4, 1	-	9300	60, 5	-	19	3, 8	-	-	-	>6000	56	1;2;3
41	12, 8	4	32/63	9600	77	-	20	4	-	-	36/63	7200	-	-
59	12, 7	4	26/41	7700	59, 5	-	20	4	13, 1	4, 2	50/78	6100	58, 8	-
37	13, 2	4, 5	29/57	9300	75, 9	1	27	4, 1	-	-	-	3500	75	-

Tabelle 14

Nr.	Vor der Behandlung			Nach der Behandlung			Gramm	Nach der Behandlung			Leuko.	Gew.	Pause	Nebenw.
	Hb(gr)	Ery.	B. S. G.	Gew.	+	Tag		Hb(gr)	Ery.	B. S. G.				
68	13, 2	4, 4	40/60	47	1	24	4, 1	-	-	-	2000	-	-	1, 2, 3
11	14	4, 3	23/46	-	1, 2	8	4, 2	-	-	-	3500	-	-	-
55	13, 1	4, 4	11/27	52, 2	-	24	4, 3	12, 2	3, 7	-	4300	53	-	-
61	15, 6	4, 6	14/30	55	1	22	4, 4	-	-	8/22	6300	58	-	-
80	16	4, 9	-	73, 2	1	26	4, 6	12, 8	4, 2	-	6000	59	-	-
6	13, 5	4, 6	8/9	70, 7	1	24	4, 8	13, 5	-	15/29	-	47, 9	-	-
5	10, 4	3, 2	100/120	48, 2	1	24	4, 8	-	-	-	>6000	40, 7	-	-
63	16	5, 1	27/53	80	1	25	5	12, 5	3, 9	16/42	10100	74	-	1, 2, 3, 5
79	12	3, 6	78/114	53, 8	1	30	5	10	3	-	7800	53	-	1, 2, 3
38	8, 5	3	25/52	66, 8	1	41	5, 1	9, 7	3, 2	2/4	4600	63	-	-
67	13	4, 2	32/61	74	-	17	5, 1	13	4, 4	25/52	6500	71, 3	-	-
1	12, 1	4, 2	30/40	56, 6	-	31	5, 2	-	-	18/31	1200	57	-	1, 3
70	12, 7	3, 8	110/129	64, 2	1	27	5, 4	11, 6	3, 5	-	9800	-	-	5
40	12, 4	3, 8	55/77	7800	5	58	5, 8	-	-	74/110	2300	56, 6	-	5
65	11, 3	3, 5	81/94	62, 5	5	39	5, 9	11, 8	3, 6	100/122	4300	-	-	-
28	10, 7	3, 2	30/63	54, 2	-	45	5, 95	-	-	24/68	2600	43, 6	-	-
14	10, 4	3, 3	65/117	68, 4	-	26	6	-	-	25/35	5700	67, 8	-	-
73	9	3	113/145	67, 2	1	28	6, 3	10, 6	3, 2	121/134	1600	63, 7	-	-
32	17, 2	5, 5	7/25	62, 5	1, 2	33	6, 45	15, 4	4, 6	-	3600	60	-	1, 2, 3
7	11, 4	3, 3	45/104	49, 5	1	33	6, 6	-	-	-	<3000	-	-	1, 3

Tabelle 15

Vor der Behandlung				Gramm				Nach der Behandlung							
Nr.	Hb(gr)	Ery.	B. S. G.	Leuko.	Gew.	+	Tag	Dosis	Hb(gr)	Ery.	B. S. G.	Leuko.	Gew.	Pause	Nebenw.
18	12,8	3,8	122/131	12000	83,7	1	25	6,6	-	-	34/61	>6000	83,3	-	-
15	14,3	4,8	43/85	13500	63,3	1	34	6,8	-	-	15/50	2300	60,6	-	-
52	12,8	4	35/66	6200	77,6	1,2	34	6,8	12,8	3,9	25/56	7000	78	-	-
16	12,8	4	27/53	9100	49	-	35	6,9	-	-	-	>6000	51	-	-
3	12,8	3,9	58/90	6800	70	1	36	7,2	-	-	-	>6000	63	-	1,2
4	13	4	58/96	9300	75,3	-	36	7,2	12,7	3,6	138/142	4700	68,9	-	-
35	12,8	4	15/39	6200	66	-	75	7,2	-	-	19/35	3600	64	-	-
21	14,3	4,4	49/73	10000	67	-	42	7,7	-	-	-	3600	67	-	-
36	11,2	3,6	30/60	12700	72	1	42	7,8	-	-	-	2200	67,7	-	-
13	14,3	4,6	64/74	20400	63,4	1	31	8	-	-	-	4000	-	-	1,2;3
30	11,3	3,7	35/50	8400	69	-	45	8,4	10	3,1	7/25	6800	71	-	-
23	13,8	4,6	53/83	10800	60	1,2	56	9,1	-	-	19/35	7000	59	-	1,2;3
45	10,3	3,6	86/96	8900	64	1	48	9,6	-	-	-	<3000	-	-	1,2;3;4;5
60	14	4,4	55/88	7600	78	1	73	9,6	-	-	35/86	500	58	-	1,2;3
42	12,8	3,7	33/58	6200	67,2	-	38	9,9	-	-	22/47	2800	62	-	1,2;3
27	12,8	3,9	23/35	7200	58,8	-	58	10	-	-	-	3200	50,5	-	-
54	12	4	58/100	22600	78	1	52	10,4	-	-	-	8500	76	-	1,2;3
17	14,2	4,8	4/16	8700	53,8	-	71	10,9	-	-	90/128	3200	50	-	-
31	15,1	4,6	17/35	5900	67,9	1	46	11,2	-	-	16/38	1200	68,2	-	-
12	12,8	4	24/56	7400	56,8	-	58	11,9	-	-	-	3200	58,1	-	-

Tabelle 16

Nr.	Vor der Behandlung			Nach der Behandlung (4 gr)		
	Hb (gr)	Ery.	B. S. G.	Hb (gr)	Ery.	B. S. G.
1	12, 1	4, 2	30/40	-	4, 4	18/31
3	12, 8	3, 9	58/90	-	-	-
4	14	4	58/96	12, 9	3, 8	72/100
5	10, 4	3, 2	100/120	-	-	-
6	13, 5	4, 6	8/9	-	-	-
7	11, 4	3, 3	45/104	-	-	-
11	14	4, 3	23/46	-	-	-
12	12, 8	4	24/56	-	-	-
13	14, 3	4, 6	64/74	-	-	-
14	10, 4	3, 3	65/117	-	-	-
15	14, 3	4, 8	43/85	-	-	15/19
16	12, 8	4	27/53	-	-	-
17	14, 2	4, 8	4/16	-	-	-
18	12, 8	3, 8	122/131	-	-	34/61
21	13, 4	4, 4	49/73	-	-	29/50
23	13, 8	4, 6	55/83	-	-	19/35
27	12, 8	3, 9	23/35	-	-	46/71
28	10, 7	3, 2	30/63	12	3, 4	24/68
30	11, 3	3, 7	35/50	10	3, 1	7/25
31	15, 1	4, 6	17/35	13, 2	4, 3	9/18
32	17, 2	5, 5	7/25	15, 5	4, 6	30/53
35	12, 8	4	15/39	-	-	19/35
						Leuko.
						6500
						8000
						5600
						4300
						-
						5100
						3500
						3500
						400
						-
						2300
						5700
						6200
						6800
						4000
						7000
						3500
						5400
						6400
						5500
						4300
						3600

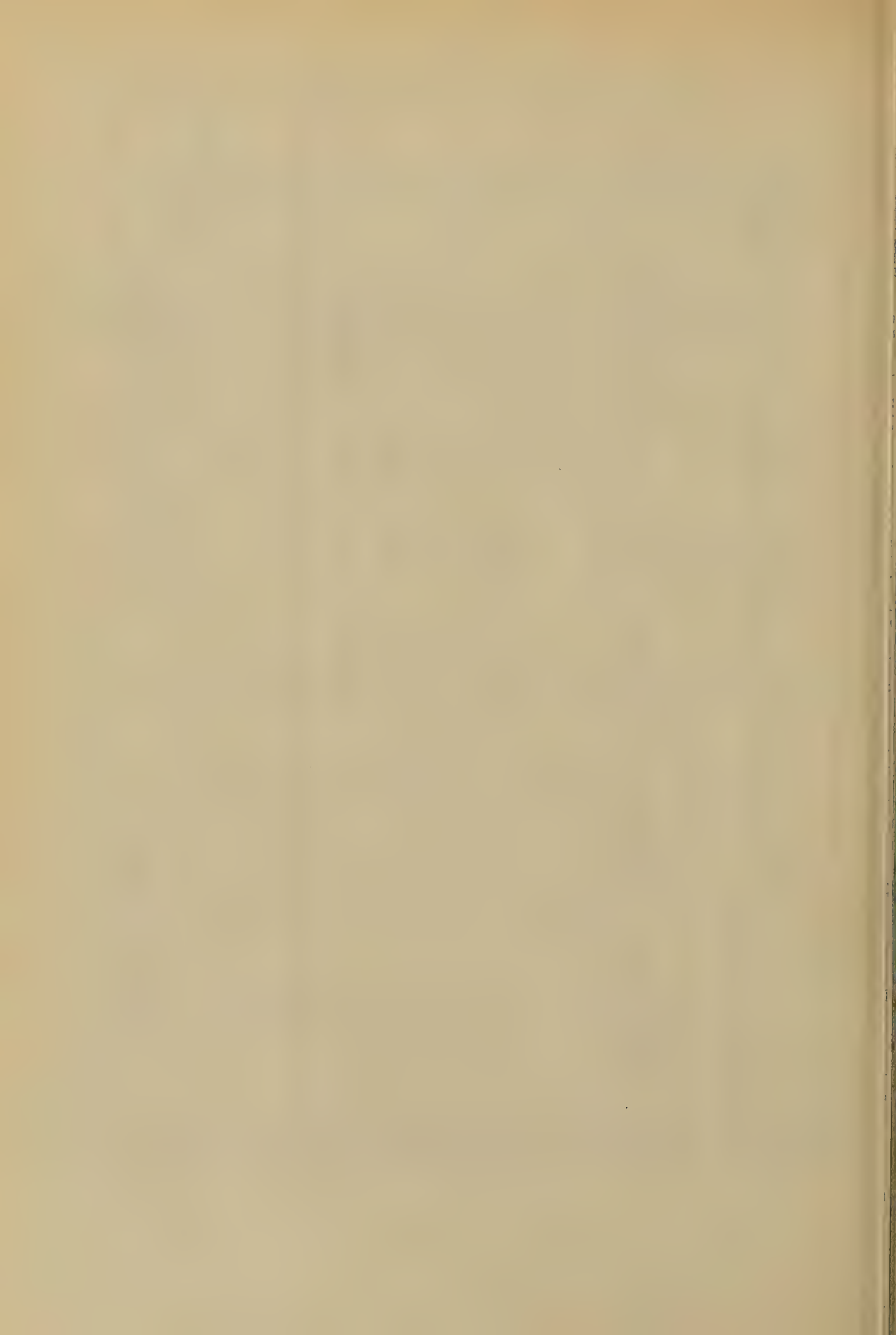
Tabelle 17

Nr.	Vor der Behandlung			B. S. G.			Nach 4 gr. Cyclophosphamid			Leuko.
	Hb (gr)	Ery.		Hb (gr)	Ery.		Hb (gr)	Ery.	B. S. G.	
36	11,2	3,6		30/60			-	-	-	3800
37	13,2	4,5		29/57			-	-	-	3500
38	8,5	3		25/52			9,7	3,2	2/4	4600
40	12,4	3,8		55/77			-	-	52/82	7800
41	12,8	4		32/63			-	-	36/65	7200
42	12,8	3,7		33/58			-	-	22/47	3700
45	10,3	3,6		86/116			-	-	-	-
52	12,8	4		35/66			12,8	3,9	25/65	7000
54	12	4		58/100			-	-	90/128	8500
55	13,1	4,4		11/27			12,2	3,7	-	4300
59	12,7	4		26/41			13,1	4,2	50/78	6100
60	14	4,4		55/88			14,3	4,6	24/40	5700
61	15,6	4,6		14/30			-	-	8/22	6300
63	16	5,1		27/53			12,5	3,9	16/42	10100
65	11,3	3,5		81/94			11,8	3,6	100/122	4300
67	13	4,2		32/61			13,4	4,4	25/52	6500
68	13,2	4,4		40/60			-	-	-	2000
70	12,7	3,8		110/121			11,6	3,5	-	9800
73	9	3		113/145			12,4	3,7	110/132	5600
79	12	3,6		78/114			10	3	-	7800
80	16	4		-			12,8	4,2	-	6000

Tabelle 18

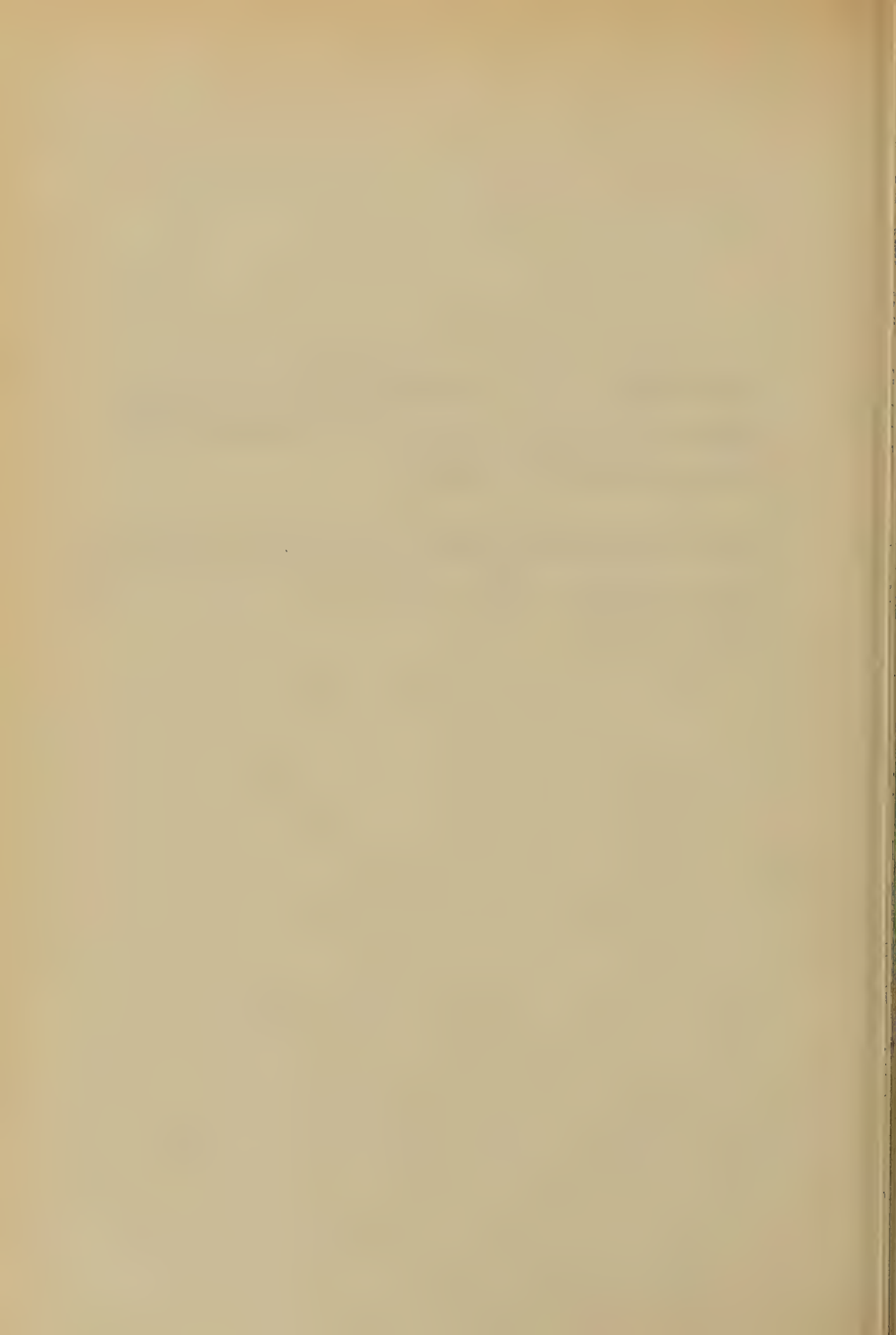
Veränderung des Blutbildes, der Senkung und des Gewichtes nach Endoxanthherapie in Abhängigkeit von verschiedener Dosierung.

Dosis (gr).	Hb (gr)		Ery.		B. S. G.		Leuko.		Gewicht (kg)	
	Vor.	Nach.	Vor.	Nach.	Vor.	Nach.	Vor.	Nach.	Vor.	Nach.
0 - 2	-	-	-	-	-	-		6000	58,9	57,4
2 - 4	23,2	12	3,9	3,7	40/61	15/34	7500	2700	64,2	62,1
4 - 6	12,88	12,02	4,05	3,7	42/61	27/56	9500	5360	63	58
6 - 8	13	12,8	4,1	3,8	64/97	54/70	9760	3810	68,1	66,5
8 - 10	11,3	10	3,7	3,1	44/70	97/48	10640	3500	68,5	62,5
10 - 12	-	-	-	-	31/58	53/83	8360	3860	63,06	60,4



Herrn Professor B. KNICK möchte ich für die Überlassung des
Themas und die wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Arbeit
meinen herzlichen Dank aussprechen.

Ebenso zu danken habe ich Herrn Dr. med. HORBACH für die Hilfe
bei der Aufstellung der Dokumentation und die Anleitung zur statisti-
schen Auswertung.



LEBENS LAUF

Am 21. Mai 1938 wurde ich als achttes von acht Kindern des Kaufmanns Moussa L a v i und seiner Ehefrau Nanedjan, geb. N a z a r in Teheran, IRAN geboren.

Ich besuchte von 1944 bis 1950 die ETEHAD-Schule in Teheran. Danach ging ich von 1950 - 1957 auf das ETEHAD-Gymnasium in Teheran, wo ich meine Reifeprüfung in den naturwissenschaftlichen Fächern ablegte.

Anschließend begann ich mein Medizinstudium in Mainz, Deutschland. Von 1960 - 1961 studierte ich in Heidelberg weiter. Danach ging ich zurück nach Mainz, wo ich nach insgesamt 12 Semestern mein Staatsexamen ablegte.

